

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



### Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: [facadm16@gmail.com](mailto:facadm16@gmail.com) to settle the situation.

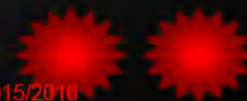
All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.

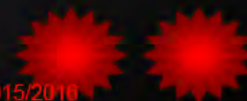


# Les lipides

- Acides gras et lipides simples : structure et métabolisme.
- Cholestérol : structure et métabolisme.
- Lipides complexes ( sphingolipides et phospholipides) :structure et métabolisme.
- Digestion et absorption des lipides alimentaires.
- Les lipoprotéines.

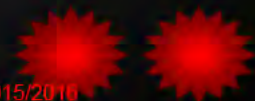


# I. Acides gras et lipides simples : structure



## Introduction :

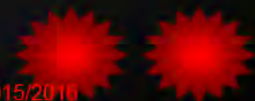
- Les lipides sont un groupe hétérogène de composés, ils sont insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants non polaires (éther, chloroforme, benzène).
- Les lipides comprennent : les graisses, huiles, les cires et des substances apparentées.
- Ils ont une grande valeur énergétique.





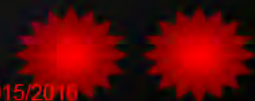
# Rôles :

- les graisses servent de matériau isolant dans les tissus sous cutanés et autour de certains organes, isolants électriques (ils permettent la propagation rapide des ondes de dépolarisation le long des nerfs myélinisés). Présents dans le tissu nerveux, constituants cellulaires (lipoprotéines), présents dans la membrane cellulaire, dans les mitochondries et à l'intérieur du cytoplasme. servent au transport des lipides dans le sang.



# Classification des lipides :

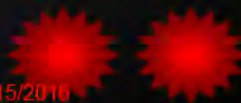
- 1-Lipides simples : se sont des esters d'acides gras et de divers alcools.
  - a.les graisses : esters d'acides gras et du glycérol  
Elles sont à température ordinaire une huile.
  - b.les cires : esters d'acides gras et d'alcools monohydriques à poids moléculaire plus élevé.
- 2-les lipides complexes : esters d'acides gras contenant divers groupes en plus de l'acide gras et de l'alcool.





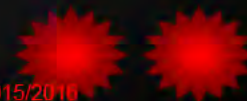
- a.les phospholipides( glycérophospholipides)
- b.les glycolipides ( glycosphingolipides ).
- c.autres : sulfolipides et aminolipides, les lipoprotéines.
- 3- les précurseurs des lipides et les lipides dérivés : ils contiennent : les acides gras, glycérol, les stéroïdes, des alcools autres que le glycérol et stérol, les aldéhydes gras, corps cétoniques, hydrocarbures, les vitamines liposolubles et les hormones.

Les acylglycérols (glycérides), le cholestérol et les esters du cholestérol ( lipides neutres).



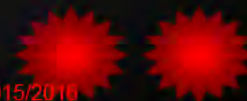
# Structure des acides gras :

- Les acides gras existent comme esters dans les huiles et les graisses naturelles, mais aussi sous forme non estérifiée, acides gras libres. Ils sont constitués de chaîne linéaire et contiennent un nombre pair d'atomes de carbone car ils sont synthétisés à partir d'unités bicarbonées. la chaîne d'atome est saturée (absence de double liaison) ou non saturée (présence d'une ou de plusieurs doubles liaisons).
- La nomenclature la plus fréquemment utilisée est basée sur le nom de l'hydrocarbure ( nombre d'atomes de carbone ). Les acides gras saturés se terminent par -anoïque , exemple acide octanoïque ( c 8).

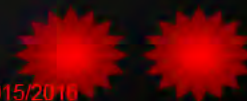




- Acide gras saturé à 18 atomes de carbone , a un nom commun ( acide stéarique) ,un nom systématique (acide octadécanoïque), il est décrit par une notation abrégée ; le nombre d'atomes de carbone est suivi par le signe de ponctuation deux points et par le nombre de doubles liaisons dans la molécule ( 18 :0).
- Les acides gras insaturés à doubles liaisons se terminent par –énoïque , tel que l'acide octadécénoïque ( acide oléique , c18) ou 18 :1(9) , le nombre 9 précise que la double liaison se situe entre le carbone 9 et le carbone 10.

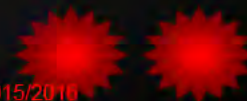


- Les atomes de carbone sont numérotés à partir du carbone carboxylique ( c1) , l'atome de carbone 2 est connu comme étant le carbone  $\alpha$ , les atomes de carbone 3 et 4 sont respectivement les carbones  $\beta$  et  $\gamma$ . Le carbone méthylique terminal est connu sous le nom de carbone  $\omega$  ou carbone n.
- Le nombre et la position des doubles liaisons sont indiqués, exemple :  $\Delta^9$  , présence d'une double liaison entre les carbones 9 et 10 de l'acide gras .  $\omega^9$  indique une double liaison sur le 9 ème carbone en comptant à partir de l'atome de carbone  $\omega$ .





- $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$
- « Formule brute d'un acide gras saturé »
- Quelques acides gras à chaîne ramifiée peuvent être isolés à partir de sources animales ou végétales.
- Les acides gras insaturés peuvent être classés comme suit :
  - **1.acides mono-insaturés** : ils renferment dans leur structure une double liaison .
  - 18 :1 ;9 ou  $\Delta^9$  18 :1
  - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
  - **2.acides poly-insaturés** : contenant deux ou plusieurs doubles liaisons .

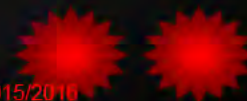


**Tableau N° 1 : Nom des acides gras saturés.**

<b>Nom usuel</b>	<b>Nombre d'atomes de carbone</b>
<b>Acide formique</b>	Un
<b>Acide acétique</b>	Deux
<b>Acide propionique</b>	Trois
<b>Acide butyrique</b>	Quatre
<b>Acide valérique</b>	Cinq
<b>Acide caproïque</b>	Six
<b>Acide caprylique (octanoïque)</b>	Huit
<b>Acide caprique ( décanoïque)</b>	Dix
<b>Acide laurique</b>	Douze
<b>Acide myristique</b>	Quatorze
<b>Acide palmitique</b>	Seize
<b>Acide stéarique</b>	Dix-huit
<b>Acide arachidique</b>	Vingt
<b>Acide béhénique</b>	Vingt-deux
<b>Acide lignocérique</b>	Vingt-quatre



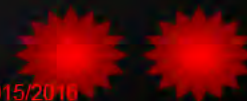
- 3.éicosanoides : se sont des composés dérivés d'acides gras polyénoïques , eicosa –(20c) .Ils comprennent les prostanoides et les leucotriènes ( LT) et les lipoxines (LX).
- Les prostanoides comprennent les prostaglandines (PG) , les prostacyclines ( PGI) et les thromboxanes ( TX).
- Les prostaglandines sont synthétisées par cyclisation du centre de la chaine carbonée des acides gras polyinsaturés de 20 c (eicosaénoïque tel que l'acide arachidonique) pour former un anneau cyclopentane présentes dans les tissus de mammifères, elles agissent comme hormones locales.
- Les thromboxanes découverts dans les plaquettes, ont l'anneau cyclopentane interrompu par un atome d'oxygène.
- Les leucotriènes et les lipoxines sont des dérivés éicosanoides , décrits dans les leucocytes , ils se caractérisent par la présence de trois ou quatre doubles liaisons conjuguées.





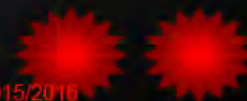
# Conformation spatiale des acides gras

- Pour les acides gras saturés, la chaîne carbonée forme un dessin en zigzag à basse température, à température élevée, quelques liaisons pivotent causant un rétrécissement de la chaîne .
- Pour les acides gras insaturés, une isomérisation géométrique est observée selon l'orientation des atomes ou des groupements autour de l'axe des doubles liaisons.
- Si les chaînes alkylées se trouvent du même côté de la liaison , elles sont en position cis ( acide oléique ) , si elles sont situées de part et d'autre de la double liaison , elles sont en position trans
- ( acide élaidique , isomère naturel de l'acide oléique ).
- Les acides gras à longue chaîne non saturés naturels sont presque tous de configuration cis .
- L'accroissement du nombre de doubles liaisons cis donne une diversité de configurations spatiales possibles aux acides gras. Exemple : l'acide arachidonique avec quatre doubles liaisons cis , peut avoir des courbures ou une forme en U.



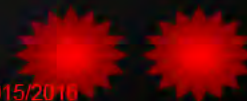
# Les propriétés physique et chimiques des acides gras

## 1-Propriétés physiques



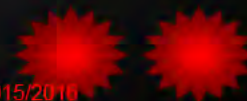


- **1-solubilité** : les acides gras à courte chaîne sont solubles dans l'eau, mais dès que le nombre d'atomes de carbone de la chaîne augmente, ils deviennent insolubles. Ils sont solubles dans les solvants organiques (benzène, éther, chloroforme). La solubilité des acides gras éthyléniques est supérieure à celle des acides gras saturés, surtout s'ils ont la configuration CIS.
- **2-point de fusion et point d'ébullition** :
- A la température ordinaire, les acides gras sont à l'état liquide si le nombre d'atomes de carbone est  $< 10$  ; ils sont à l'état solide s'ils ont plus de 10 atomes de carbone. La présence de doubles liaisons dans un acide gras abaisse son point de fusion par rapport à celui de l'acide gras saturé correspondant. Le point de fusion des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone augmentent avec la longueur de la chaîne et diminuent avec l'insaturation.

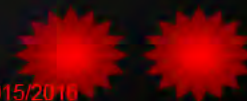




- Le point d'ébullition des acides gras est d'autant plus grand que la chaîne est plus longue.
- **3-Propriétés spectrales :**
- A l'état pur les acides gras sont incolores .
- Les acides gras éthyléniques , à doubles liaisons conjuguées ont un spectre caractéristique dans l'ultraviolet ; le maximum d'absorption dépend du nombre de ces doubles liaisons conjuguées.



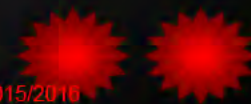
- 2 doubles liaisons conjuguées :  $\lambda_{\text{max}} = 232 \text{ nm}$
- 3 doubles liaisons conjuguées :  $\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ nm}$ .
- Les acides gras éthyléniques dont les doubles liaisons sont en position malonique n'ont pas de spectre UV caractéristique. Cependant, par chauffage à  $180^\circ\text{C}$  pendant 01 heure + potasse alcoolique, on transforme les acides gras à doubles liaisons en position malonique en son isomère à doubles liaisons conjuguées ; il apparait alors les bandes spectrales caractéristiques dans l'ultraviolet .Ces propriétés spectrales sont utilisés pour le dosage des acides gras insaturés .Les prostaglandines PGA1, PGA2 absorbent à  $217 \text{ nm}$  PGB1 etPGB2 absorbent à  $278 \text{ nm}$ .



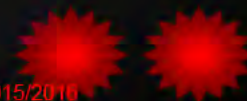


# **Les propriétés physiques et chimiques des acides gras**

## **Propriétés chimiques**

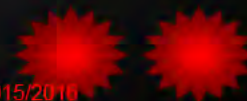


- dépendent de 2 paramètres :
- 1-la présence d'un groupement carboxylique
- 2-la présence éventuelle de doubles liaisons
- La chaîne carbonée ne présente pas de propriétés chimiques particulières :
- 1-propriétés chimiques dues à la présence du groupement carboxylique :
- Formation de sels :
- sels métalliques alcalins : le traitement d'un acide gras par NaOH ou KOH donne naissance à un sel alcalin d'acide gras ; ce sont les savons.



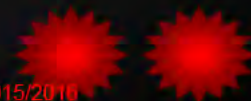


- Ils sont solubles dans l'eau et possèdent des propriétés moussantes , mouillantes et émulsifiantes  
En effet , les savons sont dissociables dans l'eau et les anions  $R-COO^-$  obtenus sont hydrophiles .La molécule de savon a donc 2 pôles :
- -pole anionique hydrophile
- -Pole lipophile par sa chaine aliphatique .
- Deux orientations sont possibles selon la nature du solvant .



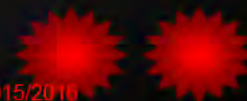


- Savon dans l'eau                      savon dans l'huile
- -sels des métaux lourds : les sels de calcium, sels de magnésium, zinc, des acides gras sont insolubles dans l'eau.
- Formation d'esters : par action du méthanol  $\text{CH}_3\text{OH}$ , en présence d'un catalyseur, on fabrique surtout des esters méthyliques, qui permettent le fractionnement des acides gras par distillation ou par chromatographe.

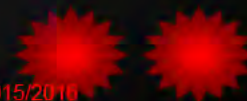




- Propriétés chimiques dues à la présence de doubles liaisons :
- -réaction d'addition : un acide gras monoinsaturé traité par un halogène ( Br ou I ) ; on obtient par addition un dérivé dihalogéné .Une des applications de cette propriété est la détermination de : l'indice d'iode : c'est la quantité d'iode fixée par 100 g de lipides. La valeur de l'indice d'iode est d'autant plus élevée que le nombre des doubles liaisons est plus grand.
- L'hydrogénation des acides gras insaturés , en présence d'un catalyseur conduit aux acides gras saturés correspondants.



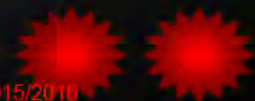
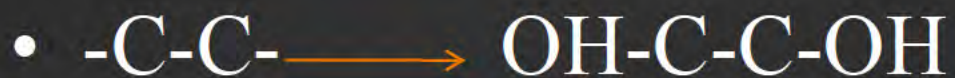
- -Isomérisation :
- Isomérisation cis-trans : cette isomérisation est possible par voie chimique
- Migration des doubles liaisons : la réactivité chimique d'un groupement  $\text{-CH}_2$  situé au voisinage d'une double liaison est très important : il perd facilement et réversiblement un proton ce qui peut entraîner secondairement la migration de la double liaison.
- Oxydation : le traitement d'un acide gras éthylénique par un peracide à froid conduit à un époxyde :



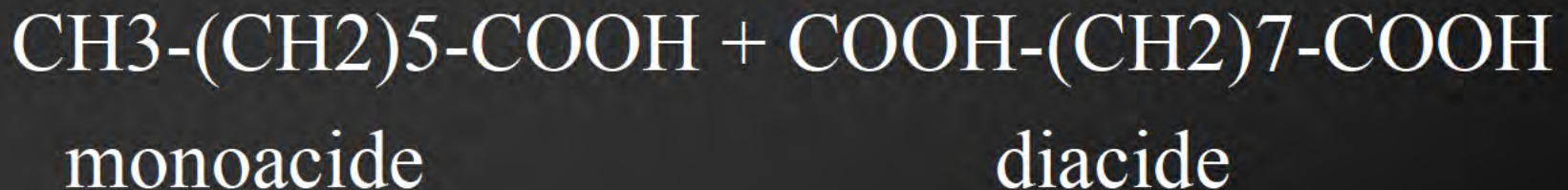




- Les époxydes sont toxiques spécialement pour la peau.
- Sous l'action d'un acide minéral, à une température de l'ordre de  $50^{\circ}\text{C}$ , un acide gras insaturé donne un glycol :



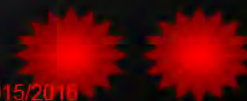
- Si l'acide gras éthylénique est traité par un oxydant puissant (solution concentrée de permanganate)
- On aboutit à une coupure de la molécule, avec formation de deux acides.
- Exemple :  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  Acide palmitoléique



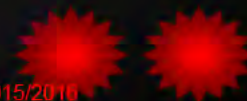


## Autoxydation des graisses insaturées:

- C'est un processus qui se déroule normalement à l'air. Il confère aux graisses une odeur rance caractéristique. Il est activé en présence de catalyseurs organiques (peroxydes) ou biologiques (lipoxydase). Il conduit à l'apparition de dérivés toxiques.
- Il est partiellement évitable par l'emploi d'antioxydants.

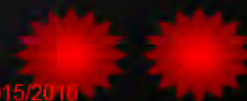


- Remarque:
- Exemple d'un acide mono éthylénique ramifié : acide phtienoïque , extrait des lipides du BK , son injection à l'animal provoque également l'apparition de tubercules.
- Acide mono éthylénique à nombre impair d'atomes de carbone : acide undécylénique
- $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$
- c'est un antifongique , utilisé contre les mycoses les plus diverses et contre la teigne de l'enfant.
- Acides gras Di-,tri-et poly-éthyléniques ( cn :x ,cn :2,cn :3)
- On les classe selon les positions des doubles liaisons dans la molécule .
- Acide gras polyéthylénique à doubles liaisons en position malonique :
- Acide linoléique ( c18) : acide 9,10-12,13-octadécadiénoïque .

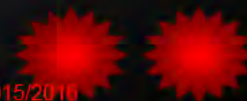




- Il est très abondant dans les huiles végétales , de plus du fait de la position spéciale d'une double liaison entre les 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> atomes de carbone en partant du CH<sub>3</sub> , l'acide linoléique est pour l'homme un acide gras indispensable .
- Acide gras polyéthylénique à doubles liaisons conjuguées :
- Acide éléostéarique ( c18) : c'est l'acide 9-10,11-12,13-14-octadéca-triénoïque
- Composant très important des huiles siccatives .Ces acides gras auront un spectre caractéristique dans l'ultra-violet.
- Acide gras polyéthylénique à doubles liaisons en position succinique :
- Exemple acide clupanodonique( c22)présent dans l'huile de foie de morue.
- Acide gras insaturé acétylénique :
- Ce sont des composés très rares .On peut citer :

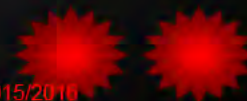


- Acide xyméninique .
- La mycomycine : qui est une substance à caractère antibiotique , synthétisée par un actynomycète.
- Acide gras cyclique :
- De telles structures ont été extraites de l'huile de Chaulmoogra et présentent un très grand intérêt en médecine par la place qu'elles occupent dans le traitement de la LEPRE ( bacille de Hansen) , ce sont :



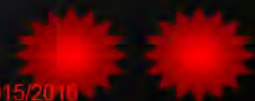


- -acide chaulmoogrique
- -acide hydnocarpique
- -acide gorlique qui est l'acide chaulmoogrique insaturé en c5-c6.
- d'autres acide gras cyclique ont des propriétés de facteurs de croissance .exemple : acide lactobacillique (c19)
- $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5=\underset{\text{cH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_9-\text{COOH}$



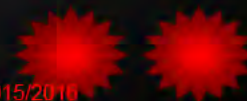
# Prostaglandines:

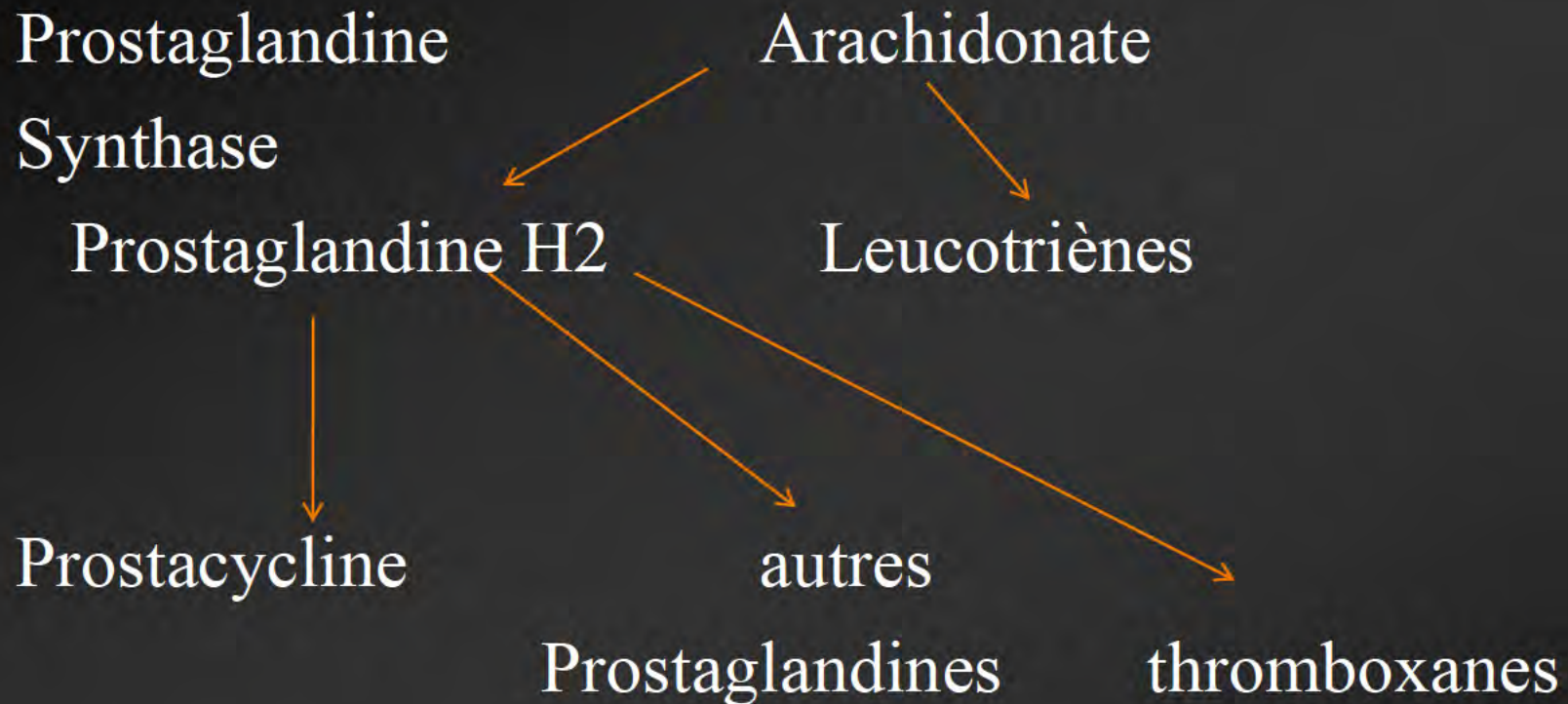
- les prostaglandines et les molécules structurellement apparentées comme : les prostacyclines, les thromboxanes, et les leucotriènes sont appelées éicosanoïdes, car elles contiennent 20 atomes de carbone. Ces hormones ont une durée de vie relativement courte et par conséquent agissent localement près de leur site de synthèse dans l'organisme .Elles dérivent d'un précurseur commun l'arachidonate .Cet acide gras polyinsaturé est un dérivé du linoléate.





- Les prostaglandines stimulent une inflammation, modulent une transmission synaptique entre les neurones et induisent le sommeil. Bien que l'aspirine ait été utilisée empiriquement pendant des siècles pour diminuer l'inflammation, douleur et fièvre, ce n'est qu'en 1974 que JOHN VANE a découvert comment elle fonctionne. L'aspirine inhibe la synthèse des prostaglandines en inhibant irréversiblement la prostaglandine synthase. Cette enzyme catalyse la première étape de la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes.



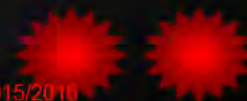


-Biosynthèse des éicosanoides-

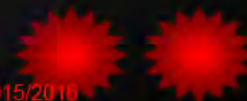


## Nomenclature et structure :

- PGE1 : acide 11 $\alpha$ , 15 (s)-dihydroxy-9-céto-13-trans-prosténoïque.
- PGE2 : acide 11 $\alpha$ , 15 (s)-dihydroxy-9-céto-5cis, 13-trans-prostadiénoïque.
- PGA1 : acide 15(s)-hydroxy-9-céto-10,13-trans-prostadiénoïque.
- PGB1 : acide 15(s)-hydroxy-9-céto-8(12),13-trans-prostadiénoïque.
- 19-hydroxy-PGB2 : acide 15(s),19dihydroxy-9-céto-5 cis , 8(12),13trans-prostatriénoïque.



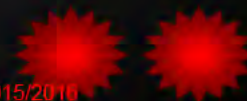
- On trouve encore parfois dans la nomenclature les termes suivants : PGE1-217, PGE2-217, PGE1-278 et PGE2-278. Ils correspondent respectivement à : PGA1 , PGA2, PGB1, PGB2. l'explication est la suivante : le passage de PGE1 PGE2 à PGA1 PGA2 est dû à une déshydratation en 10-11. la double liaison apparue dans le cycle pentagonal entraîne une bande d'absorption dans l'ultraviolet à 217 nm . Sa migration dans 8-12 dans PGB1 et PGB2 entraîne une bande d'absorption dans l'ultraviolet à 278 nm.





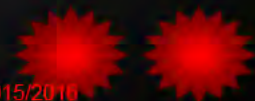
## Répartition dans les tissus :

- Le plasma séminal humain est spécialement riche en prostaglandines (  $250\mu\text{g/ml}$  environ ). Il les possède toutes sauf PGF<sub>3</sub>. Les dérivés 19-hydroxylés sont les plus importants sur le plan quantitatif. Il existe des prostaglandines dans l'endomètre humain ( PGE<sub>2</sub> , PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ) , le liquide amniotique et le cordon ombilical ( PGE<sub>1</sub> , PGE<sub>2</sub> , PGF<sub>1</sub> $\alpha$  ) , le poumon humain ( PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ) , le système nerveux , l'iris , l'intestin .....



## Rôle physiologique :

- Les prostaglandines exercent leurs effets sur :
- Les organes de reproduction .
- Les muscles lisses d'autres tissus ( poumon , intestin )
- Le système nerveux .
- L'appareil cardio-vasculaire .
- Le tissu adipeux.



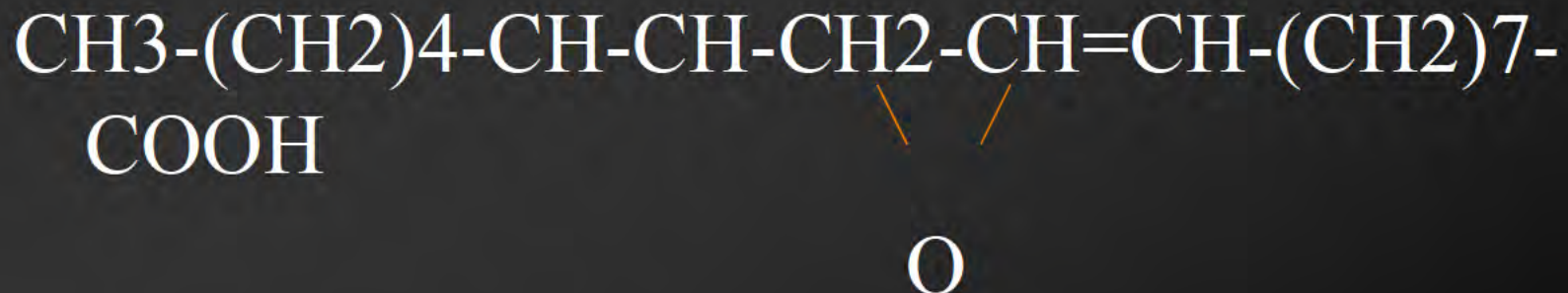


## Acides gras porteurs de fonctions diverses :

- Ces acides gras portent généralement des fonctions oxygénées .

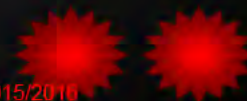
Leurs structures sont le plus souvent très complexes .

- Acides gras porteurs d'une fonction époxyde :  
exemple : acide vernolique



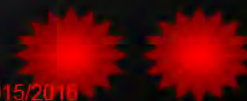
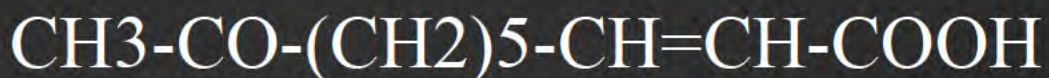
# Acide gras porteurs d'une fonction alcool :

- Il en existe de nombreux dont deux sont importants dans la constitution des lipides complexes du cerveau : acide cérébronique ( C24)
- C'est l'acide  $\alpha$ -hydroxylignocérique
- $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{21}-\text{CHOH}-\text{COOH}$
- Acide  $\alpha$ -hydroxynervonique
- $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CHOH}-\text{COOH}$

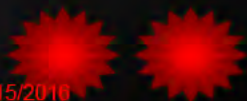




- Acides mycoliques :
- Ce sont des acides gras très complexes, à nombre élevé d'atomes de carbone ( 87 ou 88) , ramifiés , porteurs de fonction alcool .Ils ont été extraits des lipides du BK.
- Acides gras porteurs d'une fonction cétone :
- Ils sont rares mais l'un d'eux est célèbre .C'est l'acide 9-céto-2-décénoïque , isolée de la gelée royale des abeilles.

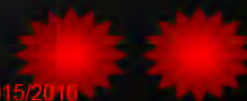


# Les lipides simples





- Lipides simples ou ternaires : ce sont des dérivés des acides gras ne contenant dans leurs molécules que du carbone , de l'hydrogène et de l'oxygène.
- Ils comprennent :
  - glycérides
  - cérides
  - stérides
  - Etholides
  - Ethéroglycérides

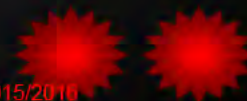


- Les glycérides : les glycérides, ou graisses neutres , constituent l'essentiel sur le plan quantitatif des lipides naturels .Ce sont des esters du glycérol et d'acide gras .

- Le glycérol : c'est un trialcool de structure :

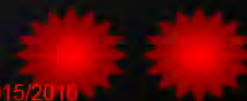


- Il possède 03 positions d'estérification :
- 2 positions ( $\alpha$ )
- Une position (  $\beta$ )

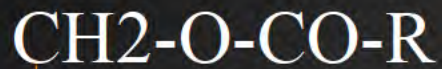




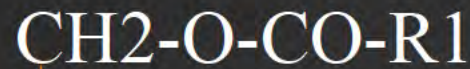
- Nomenclature : elle résulte de la combinaison de 2 critères :
- -nature des acides gras : un glycéride est dit homogène lorsque les molécules d'acide gras estérifiant le glycérol sont d'un type unique . il est dit hétérogène ou mixte lorsque les molécules d'acide gras estérifiant le glycérol sont de type différents .
- Nombre et position d'estérification :
- Un monoglycéride résulte de l'estérification d'une seule fonction alcoolique  $\alpha$  ou  $\beta$  du glycérol par un acide gras .Un diglycéride : estérification de deux fonctions alcool du glycérol par deux acides gras identiques ou non , il sera donc soit (  $\alpha$ - $\alpha'$  ) ou (  $\alpha$ - $\beta$  ) .Un triglycéride résulte de l'estérification des trois fonctions alcooliques du glycérol par trois acides gras identiques ou non.



- La combinaison de ces deux critères permet de définir un grand nombre de structures possibles :

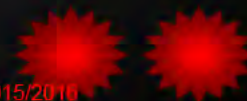


$\alpha$  monoglycéride



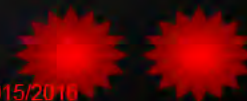
$\alpha,\beta$  diglycéride hétérogène

- R= chaîne carbonée d'acide gras
- Les composés les plus importants sont les triglycérides.

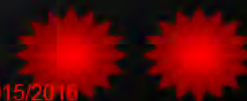




- Les triacylglycérols sont des esters du glycérol et des acides gras. Presque tous les triacylglycérols sont des acylglycérols mixtes .
- S'il est nécessaire de numéroté les atomes de carbone du glycérol , le système –sn- est utilisé ( numérotation stéréochimique ).Exemple : 1,3-distéaryl-2-palmityl-sn-glycérol .
- Il est important de réaliser que les carbones 1 et 3 du glycérol ne sont pas identiques lorsqu'ils sont vus en trois dimensions. D'ailleurs ,les enzymes sont presque toujours spécifiques de l'un ou de l'autre carbone. Le glycérol est toujours phosphorylé sur le sn-3 par la glycérol kinase pour produire le glycérol3-phosphate.



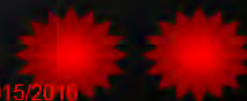
- Les acylglycérols partiels( mono et diacylglycérols ) sont présents dans les tissus , ils sont importants dans la synthèse et l'hydrolyse des triacylglycérols.
- Les triglycérides sont homogènes si les 03 acides gras qui estérifient le glycérol sont identiques . Exemple : le **tristéarylglycérol**.
- Les triglycérides sont hétérogènes quand ils contiennent deux ou trois acides gras différents.

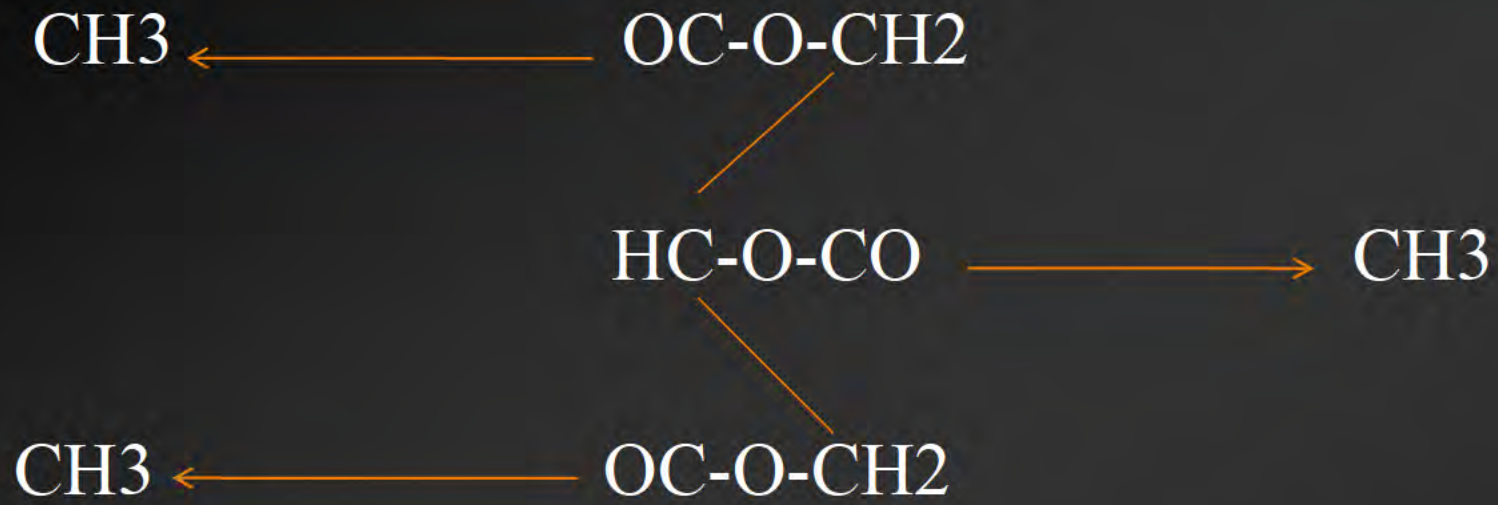




## Conformation spatiale des triglycérides :

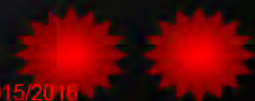
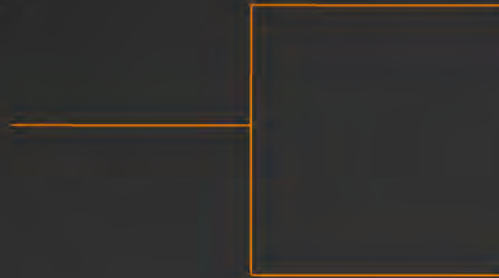
- A l'état liquide , on admet que la conformation spatiale des triglycérides est fonction de celle de la chaîne carbonée du glycérol et que de ce fait , les trois chaînes d'acide gras estérifiant les trois fonctions alcooliques du glycérol se disposent dans l'espace en formant entre elles des angles d'environ  $120^\circ$ .



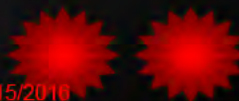




- Après cristallisation, l'analyse par diffraction des rayons x met en évidence une structure en diapason
- diapason

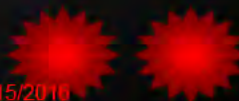


# Propriétés physiques

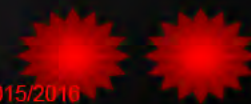




- Les glycérides sont solubles dans le benzène, le chloroforme, éther, alcool à chaud et l'acétone : ce dernier critère permet de les séparer des lipides insolubles dans l'acétone (lipides phosphorés). Les glycérides sont insolubles dans l'eau. Les mono- et diglycéride forment facilement dans l'eau des structures organisées en raison de la polarité des groupes hydroxyles libres. Leur point de fusion dépend de leur composition en acides gras. Il est abaissé lorsque les quantités d'acides gras insaturés augmente.

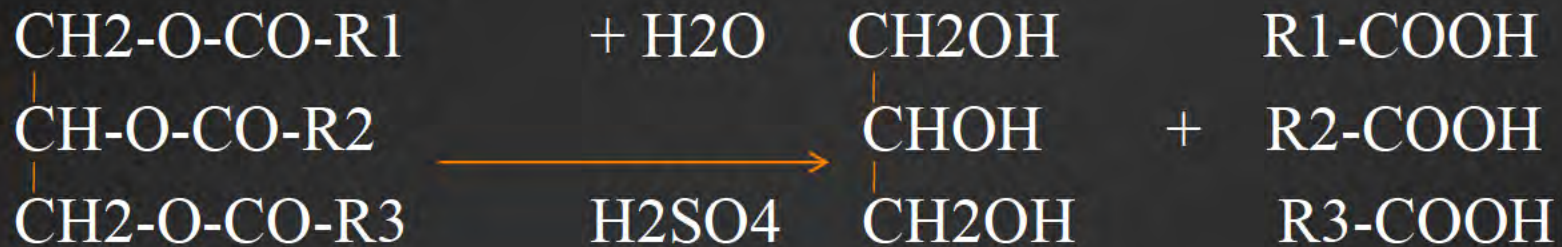


# Propriétés chimiques





- -hydrolyse des glycérides :
- En milieu acide  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5% , les liaisons esters sont rompues et on obtient un mélange de glycérol et d'acide gras.



- L'hydrolyse enzymatique par la lipase pancréatique conduit au même résultat final , mais l'hydrolyse est progressive , passant par les étapes intermédiaires de di et monoglycérides , ce sont des étapes dans l'absorption intestinale des graisses chez l'homme.

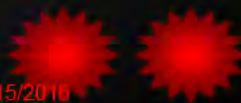
- -saponification des glycérides :
- Si on traite un triglycéride par la potasse , on le décompose en ses constituants glycérol et acide gras , mais ceux-ci apparaissent sous la forme de leur sel ou savon .C'est la saponification .



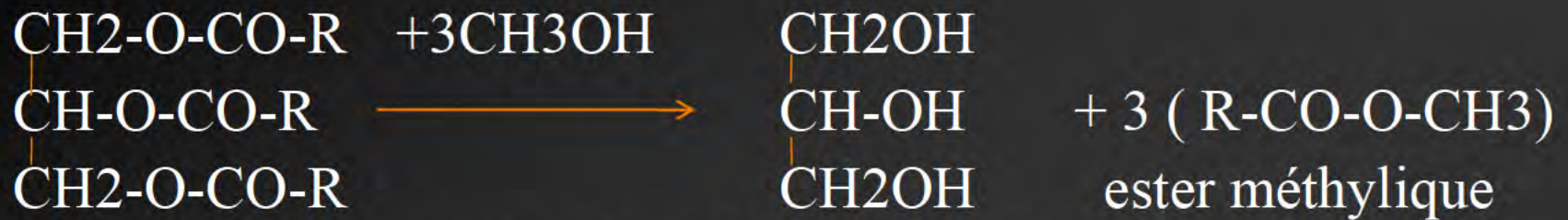
- Cette réaction permet de caractériser les graisses par leur indice de saponification, il faut 3 molécules de KOH par molécule de triglycéride.



- Donc pour une quantité déterminée de graisses, plus le poids moléculaire des glycérides sera faible ( acide gras à chaine courte ) , plus le nombre de ces molécules sera élevé et plus le nombre de molécule de KOH nécessaires à la saponification sera élevé.
- -indice de saponification : c'est la quantité de KOH ( mg) nécessaire pour saponifier un gramme de graisses.
- Alcoololyse des glycérides : le traitement des glycérides par un alcool ( méthanol ou éthanol) libère du glycérol et les acides gras sous forme d'esters méthyliques ou éthyliques .

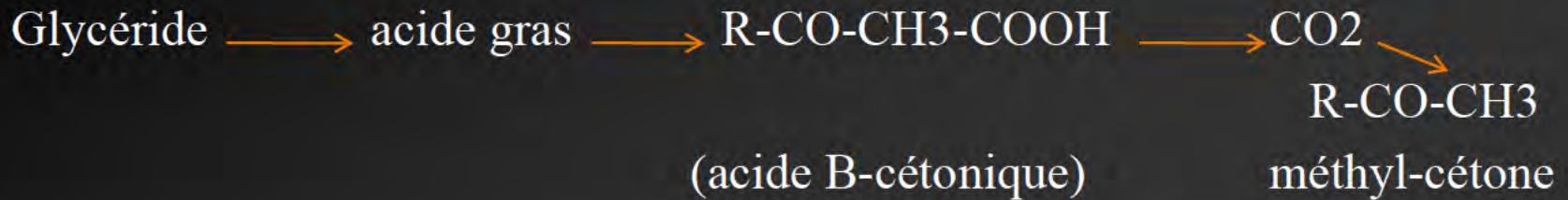






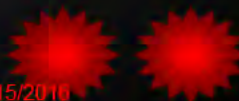
- -Rancissement des glycérides : ce phénomène est la conséquence de l'oxydation des liaisons éthyléniques des acides gras insaturés des glycérides. Il apparaît dans un premier temps des peroxydes. Ceux-ci peuvent secondairement se polymériser.
- L'oxydation des acides gras peut conduire à la rupture de la chaîne au niveau de la double liaison, libérant des aldéhydes et des acides gras volatils ; ceci à l'origine de l'odeur rance, désagréable, des corps gras oxydés. Cependant, cette dégradation peut conduire à des acides cétoniques qui libéreront, par décarboxylation des méthyl-cétones.



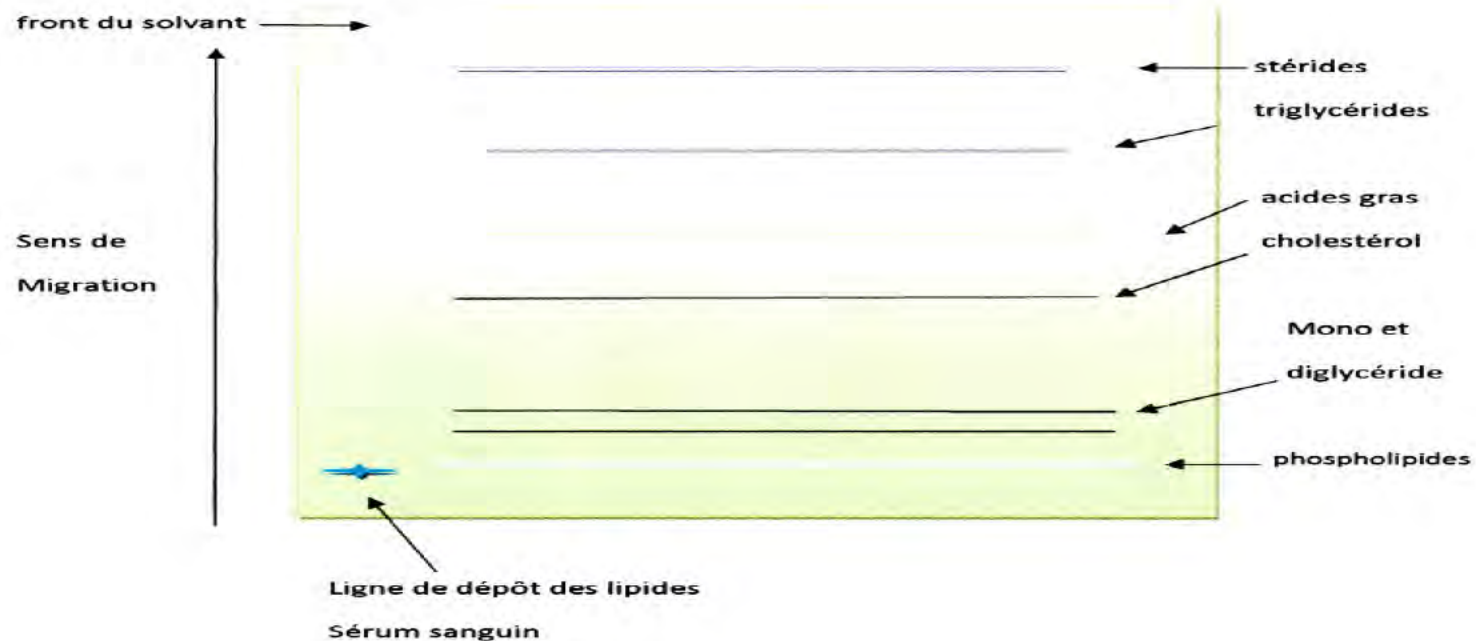


- Séparation chromatographique des Glycérides :
- Il est possible de séparer les Glycérider des autres lipides et même certaines classes de glycérides entre elles par chromatographie sur couche mince de gel de silice. On utilise des plaques de verre recouvertes d'une mince couche de gel de silice .Elles sont placées dans une cuve hermétiquement close ; le solvant de migration est variable selon les techniques ; dans la technique de BISERTE , le solvant employé est le suivant :

- Ether de pétrole : 90 volumes ;
- Ether éthylique : 10 volumes.
- Acide acétique : 1 volume
- La migration ne dure que 40 minutes environ .Après séchage des plaques , on pulvérise un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique qui permet la révélation des taches lipidiques par chauffage .on observe alors une excellente séparation des graisses neutres , alors que les phospholipides sont demeurés au point de départ.



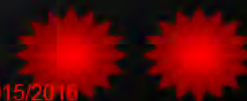




### Les phospholipides

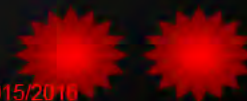
Les phospholipides comprennent les groupes de substances suivants : l'acide phosphatidique et les phosphatidylglycérols, la phosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine, le phosphatidylinositol, la phosphatidylsérine, les lysophospholipides, les plasmalogènes et les sphingomyélines. tous des phosphoacylglycérols (à part les sphingomyélines ne contiennent pas de glycérol), ils sont dérivés de l'acide phosphatidique dans lesquels le phosphate forme une liaison ester avec le OH d'un alcool approprié.

- Exemples de glycérides naturels :
- -la trioléine : présente dans l'huile d'olive, le beurre de cacao.
- -La B-palmito-dioléine : présente dans toutes les graisses et huiles animales.
- -La B-palmito-distéarine : présente dans toutes les graisses et huiles animales.

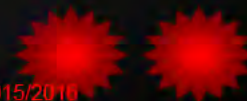




- Les cériques : les cériques sont des esters d'acide gras et d'alcools ayant des poids moléculaires élevés .Ce sont les lipides constitutifs des cires animales (blanc de baleine), végétales (cuticules des feuilles) et bactérienne (bacille de Koch).
- Les alcools que l'on y trouve sont des alcools primaires à nombre pair d'atome de carbone  
Exemple : alcool cérylique  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{24}\text{-CH}_2\text{OH}$
- On peut y rencontrer dans les BK par exemple des alcools secondaires

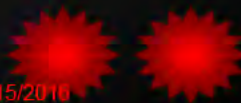


- 2-eicosanol (  $\text{CH}_3$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CHOH-CH<sub>3</sub>
- Les acides gras des cérides sont à nombre pair d'atomes de carbone (en général C<sub>16</sub> à C<sub>36</sub>)
- Exemple acide cérotique  $\text{CH}_3$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>24</sub>-COOH.
- Il est assez fréquent que le nombre des atomes de carbone de l'acide gras soit égal au nombre d'atomes de carbone de l'alcool.
- Les cérides ont un point de fusion élevé 80°C, ils sont insolubles dans l'eau et solubles (à chaud seulement) dans les solvants organiques.

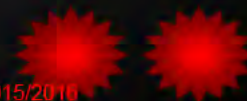




- Le rôle biologique des cériques est variable selon les espèces .Mais dans l'ensemble ce sont surtout des revêtements de protection et beaucoup plus rarement des substances de réserve .En règle générale, les animaux supérieurs et l'homme ne peuvent métaboliser les cériques.
- Les stérides : les stérides sont des esters d'acide gras et d'alcools, les stérols. Ces stérols sont des dérivés isopréniques .Le noyau fondamental des stérols est une structure cyclopentano-perhydrophénanthrénique, portant des substituants méthylés.



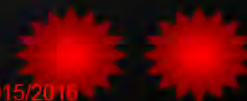
- Exemple de stéride : oléate de cholestérol, palmitate de cholestérol, stéarate de cholestérol.
- Le mélange de ces trois stérides représente la lanoline extraite de la graisse de laine de mouton et d'un emploi fréquent en thérapeutique dermatologique.



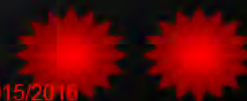


## La peroxydation des lipides:

- La peroxydation ( auto-oxydation) des lipides exposés à l'oxygène est responsable de la détérioration des aliments ( rancissement) , mais aussi in vivo , de dommages aux tissus où elle serait une cause de cancer , de maladies inflammatoires , d'athérosclérose , de vieillissement .les radicaux libres produits (  $\text{ROO}\cdot$  ,  $\text{RO}\cdot$  ,  $\text{OH}\cdot$  ) au cours de la formation de peroxydes à partir des acides gras renfermant des doubles liaisons espacées par des groupements méthylènes comme celles trouvées dans les acides gras polyinsaturés naturels initient les effets nuisibles.



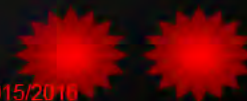
- La peroxydation des lipides est une réaction en chaîne qui fournit de façon constante des radicaux libres pour l'initiation de peroxydations additionnelles.
- Le processus entier peut être décrit comme suit :
- 1-initiation
- $\text{ROOH} + \text{metal}^{n+} \longrightarrow \text{ROO}\cdot + \text{metal}^{n-1} + \text{H}^+$
- $\text{X}\cdot + \text{RH} \longrightarrow \text{R}\cdot + \text{XH}$
- 2-propagation





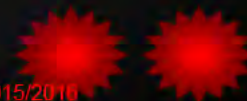
- $R\cdot + O_2 \longrightarrow ROO\cdot$
- $ROO\cdot + RH \longrightarrow ROOH + R\cdot \dots\dots\dots$
- 3-terminaison
- $ROO\cdot + ROO\cdot \longrightarrow ROOR + O_2$
- $ROO\cdot + R\cdot \longrightarrow ROOR$
- $R\cdot + R\cdot \longrightarrow RR$

- Pour contrôler et réduire la peroxydation, l'homme et la nature utilisent des **antioxydants**.
- Les antioxydants naturels sont : vitamine E liposoluble, urate et la vitamine C hydrosolubles, provitamine A antioxydant faible.



- Deux classes d'antioxydants existent :
  1. Les antioxydants préventifs : diminuent le taux d'initiation des chaînes.

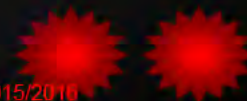
La catalase , autres peroxydases qui réagissent avec ROOH , chélateurs d'ions métalliques tels l'EDTA sont de la première classe.
  2. Les antioxydants casseurs de chaîne : qui entravent la propagation de la chaîne.
- Les phénols et amines aromatiques sont de cette classe, la superoxyde dismutase piège les radicaux libres superoxydes ( $O_2^{\cdot -}$ ), urate et vitamine E piègent les radicaux  $ROO^{\cdot}$  .
- La peroxydation est aussi provoquée in vivo, par des composés héminiques et par des lipoxygénases trouvées des les plaquettes et les leucocytes,.....





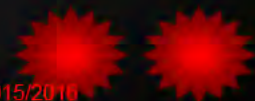
## Méthodes d'étude des lipides:

- -méthode chromatographiques de séparation et d'identification des lipides :
- Des méthodes anciennes de séparation et d'identification des lipides , basées sur les techniques chimiques classiques de cristallisation , de distillation et d'extraction par solvant ont été utilisées.
- Des techniques chromatographiques ont été proposées : la chromatographie sur couche mince (CCM) est utile pour la séparation des diverses classes de lipides , la chromatographie gaz-liquide (CGL) pour la séparation des acides gras individuels.
- Avant l'application de ces techniques au tissu frais , les lipides sont extraits à l'aide du mélange de solvants chloroforme-méthanol.



# Orientation des lipides amphiphiles à l'interface huile-eau:

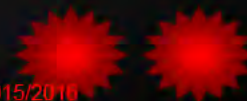
- Les lipides sont insolubles dans l'eau car ils contiennent en grande partie des groupements non polaires ( hydrocarbonés) .
- Les acides gras , phospholipides , sphingolipides , sels biliaries , à moindre degré le cholestérol contiennent des groupes polaires . Une partie de leurs molécules est hydrophobe
- (insoluble dans l'eau) et une partie est hydrophile (soluble dans l'eau) ; ces molécules sont dites **amphiphiles**.
- A l'interface huile –eau les groupes polaires de ces molécules sont dans la phase aqueuse et les groupes non polaires sont dans la phase huileuse.





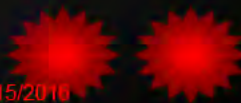
- Une bicouche des lipides polaires est considérée comme la structure de base dans les membranes biologiques.
- Quand une concentration critique de ces lipides est présente dans un milieu aqueux, ils forment des micelles.
- Exemple : agrégation des sels biliaires en micelles et en liposomes est importante car elle facilite l'absorption intestinale des lipides.
- Les émulsions sont des particules plus grosses, formées par les lipides non polaires dans un milieu aqueux. Elles sont stabilisées par des agents émulsifiants tels que les lipides polaires (Lécithine).

Ces lipides forment une couche superficielle séparant la plus grande partie du matériel non polaire de la phase aqueuse.



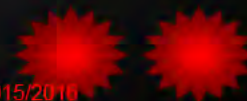
## Résumé :

- Les lipides ont une grande importance physiologique, ce sont des acides gras et leurs esters, le cholestérol et les autres stéroïdes.
- Les acides gras à longue chaîne peuvent être saturés, mono-insaturés ou polyinsaturés, leur fluidité décroît avec la longueur de la chaîne et augmente avec le degré d'insaturation.
- Les éicosanoïdes sont formés à partir d'acides gras polyinsaturés à 20 carbones, ces composés sont : prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes, lipoxines.



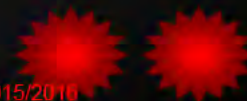


- Les esters du glycérol sont quantitativement les lipides les plus importants et sont représentés par le triacylglycérol (graisse), constituant majeur des lipoprotéines et lipide de réserve du tissu adipeux.
- Les phosphoacylglycérols sont des lipides amphiphiles qui ont plusieurs rôles importants ; constituants des membranes et de la couche externe des lipoprotéines, surfactants dans les poumons, précurseurs de seconds messagers, constituants du tissu nerveux.



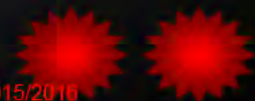


- Les glycolipides sont d'importants constituants du tissu nerveux tel le cerveau, et du feuillet externe de la membrane cellulaire où ils participent à la partie glucidique de la surface cellulaire.
- Le cholestérol est un lipide amphiphile et un constituant des membranes. Molécule à partir de laquelle les autres stéroïdes de l'organisme sont synthétisés (hormones, vitamine D, acides biliaires).
- Les lipides sont insolubles dans l'eau (hydrophobes) mais solubles dans les solvants non polaires. Les lipides amphiphiles contiennent, en plus, un ou plusieurs groupes polaires donc font partie de la constitution des membranes à l'interface lipide-eau.



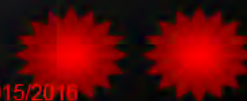


- La peroxydation de lipides contenant des acides gras polyinsaturés conduit à la formation de radicaux libres qui peuvent endommager les tissus et être la cause de maladies.



# EXERCICES

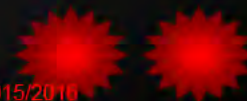
- **Exercice 1**
- Soient les acides gras dont la formule brute est la suivante :
- -C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub> ( acide gras saturé ) ;
- -C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> ( acide gras insaturé,  $\Delta^9$  ) ;
- -C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> ( acide gras insaturé , $\Delta^{9,12}$  ).
- 1.Nommer et écrire les formules semi développées de ces acides gras.





- **Exercice2**

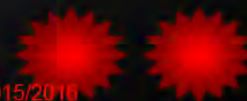
- On considère les lipides suivants :
- -le trioléylglycérol ;
- -le 2-stéaryl-dipalmitylglycérol ;
- -le 1-palmityl-2-linoléyl-3-laurylglycérol ;
- -le galactosyl-dilinoléylglycérol ;
- -la phosphatidyléthanolamine.
- 1.A quelle classe de lipides appartiennent ces composés ?
- 2. Ecrire leur formule semi-développée.



# Corrigés des exercices

- **Exercice 1**

1. Nom et formule semi-développées des acides gras
  - -Acide stéarique :  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$
  - -Acide oléique :  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
  - -Acide linoléique :  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$



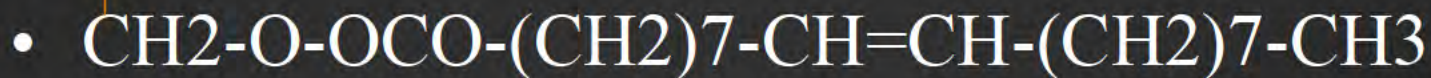
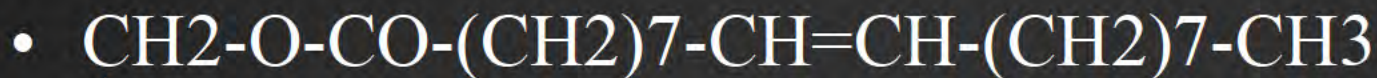


- **Exercice 2**

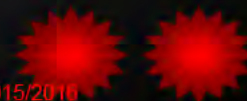
- 1. Ils appartiennent tous à la classe des glycérolipides (glycérides, glycérophospholipides).

- 

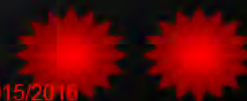
- 2. Formules



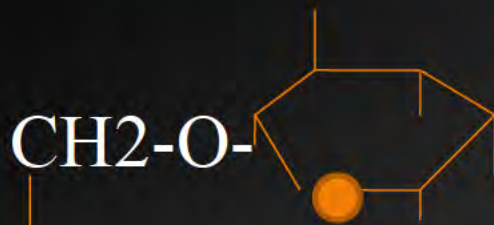
- Trioléylglycérol



- $\text{CH}_2\text{-O-CO-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_3$
- $\text{CH-O-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3$
- $\text{CH}_2\text{-O-CO-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_3$
- 2-stéaryl-dipalmitylglycérol
- $\text{CH}_2\text{-O-CO-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_3$
- $\text{CH-O-CO-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$
- $\text{CH}_2\text{-O-CO-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CH}_3$
- 1-palmityl-2-linoléyl-3-laurylglycérol



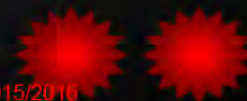


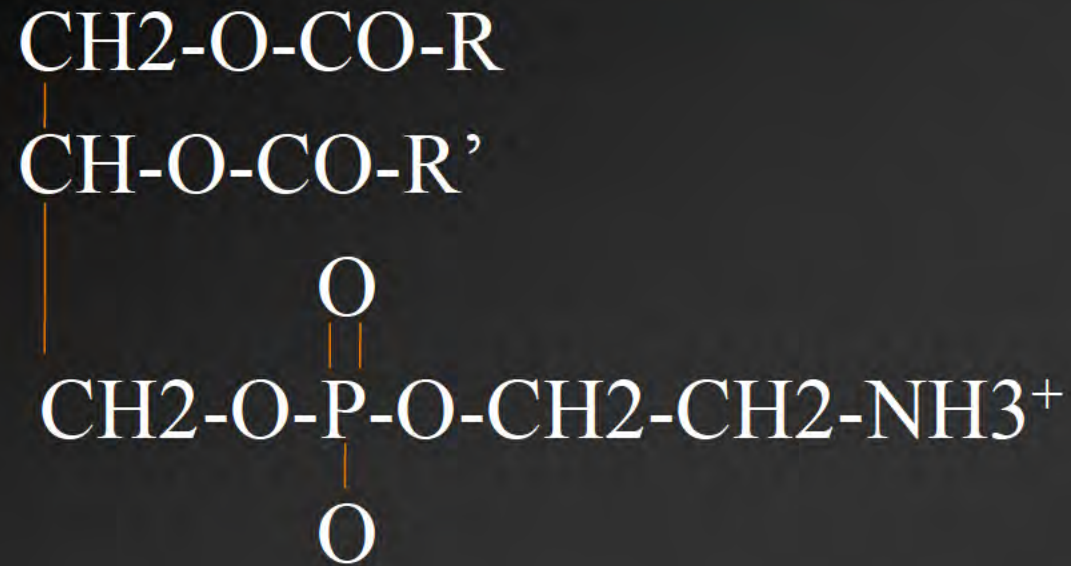


CH-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>

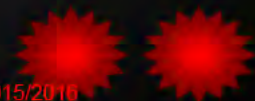
CH<sub>2</sub>-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>

- Galactosyl-dilinoléylglycérol





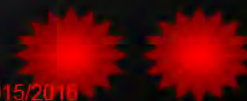
Phosphatidyl -éthanolamine





## Exercice3

- 1-donner la définition de l'indice d'iode d'un corps gras.
- 2-Etablir une relation entre l'indice d'iode, le nombre d'atomes de carbone et le nombre de doubles liaisons d'un acide gras.
- 3-un acide gras à 18 atomes de carbone présente un indice d'iode égal à 180, en déduire sa structure.
- Donnée : masse moléculaire du diiode,  $MI_2 = 254$  g/mol.

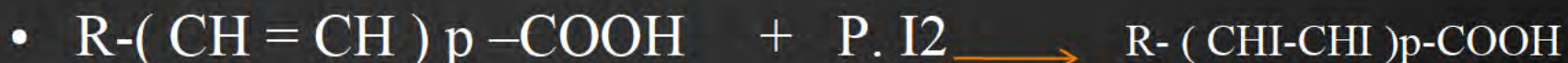


## Corrigé de l'exercice 3

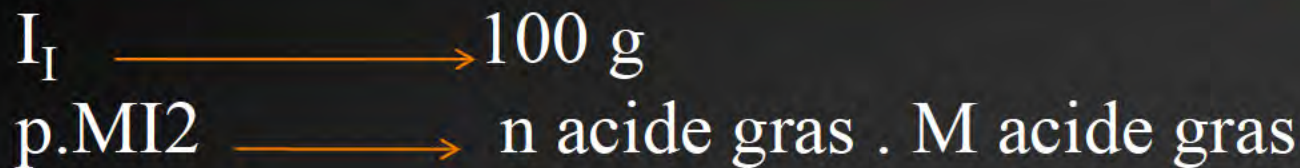
- Définition de l'indice d'iode d'un corps gras

Masse de diiode , exprimée en g , pouvant se fixer par addition sur les doubles liaisons de 100 g de corps gras (  $I_I$  sans unité).

2.Relation entre l'indice d'iode ( $I_I$ ), le nombre d'atomes de carbone (  $n$  ) et le nombre de doubles liaisons (  $p$  ) d'un acide gras insaturé.







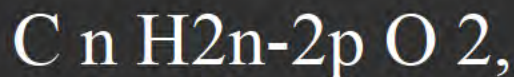
$$I_I = p.MI2 \cdot 100 / nAG \cdot M AG$$

Où  $n AG$  = nombre de mole d'acide gras et  $M AG$  = masse moléculaire de l'acide gras

L'équation montre que l'addition de diiode sur  $p$  doubles liaisons de l'acide gras nécessite  $p$  moles de diiode.

$$nI_2 / n AG = p/1 = p \quad \text{d'où} \quad I_I = p.MI2 \cdot 100 / M AG$$

La formule brute d'un acide gras insaturé est



- La masse moléculaire de l'acide gras insaturé peut s'écrire :

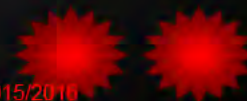
- $M_{AG} = 12.n + 1. (2.n - 2.p) + 16.2$  soit  
 $M_{AG} = 14.n - 2.p + 32.$

Donc  $I_I = p.MI2.100 / 14.n - 2.p + 32$

3-acide gras à 18 atomes de carbone et  $I_I = 180$

L'application numérique donne  $p = 1.98$ , soit 2 doubles liaisons pour l'acide gras.

- L'acide gras pourrait être l'acide linoléique.





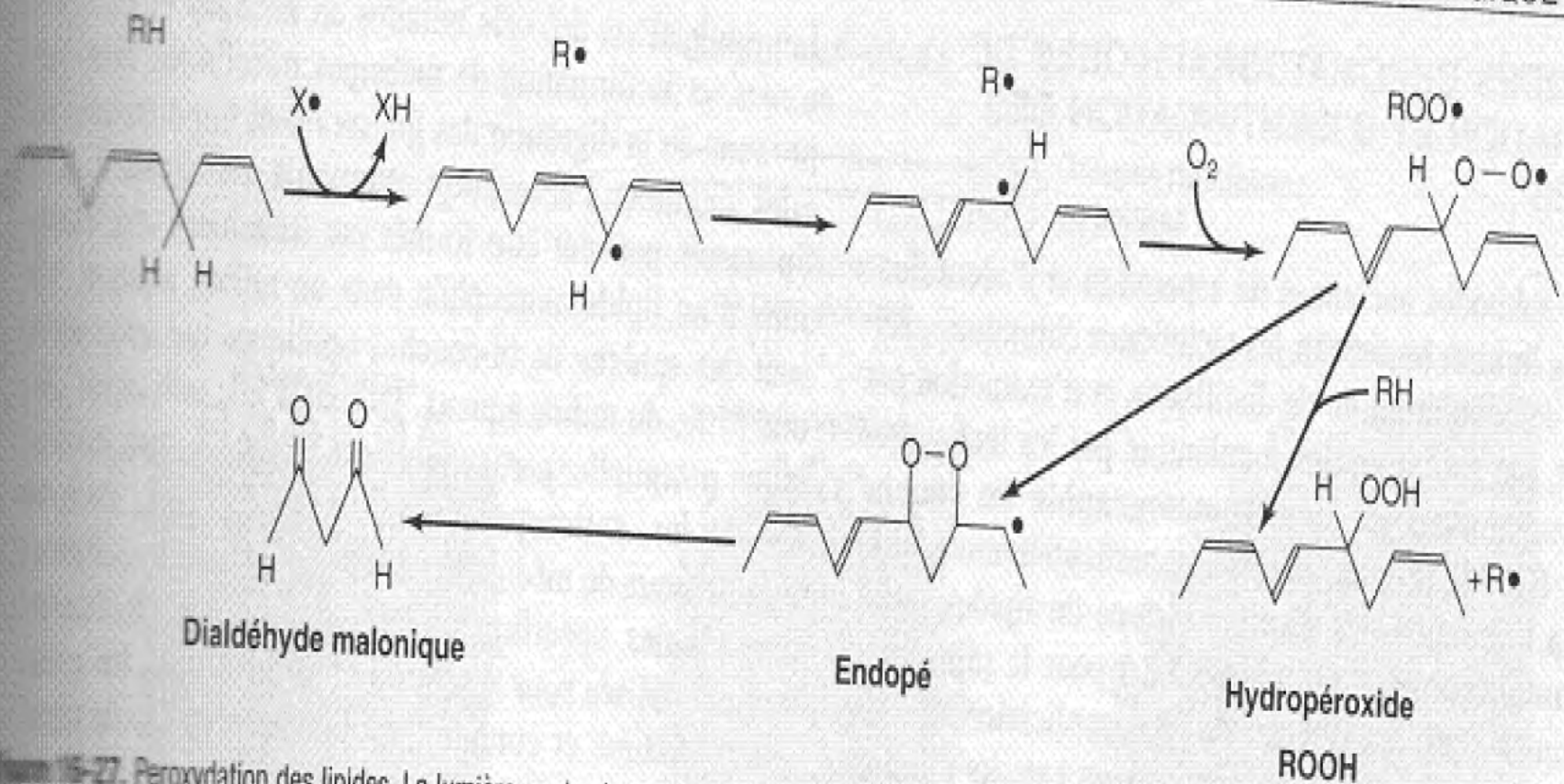
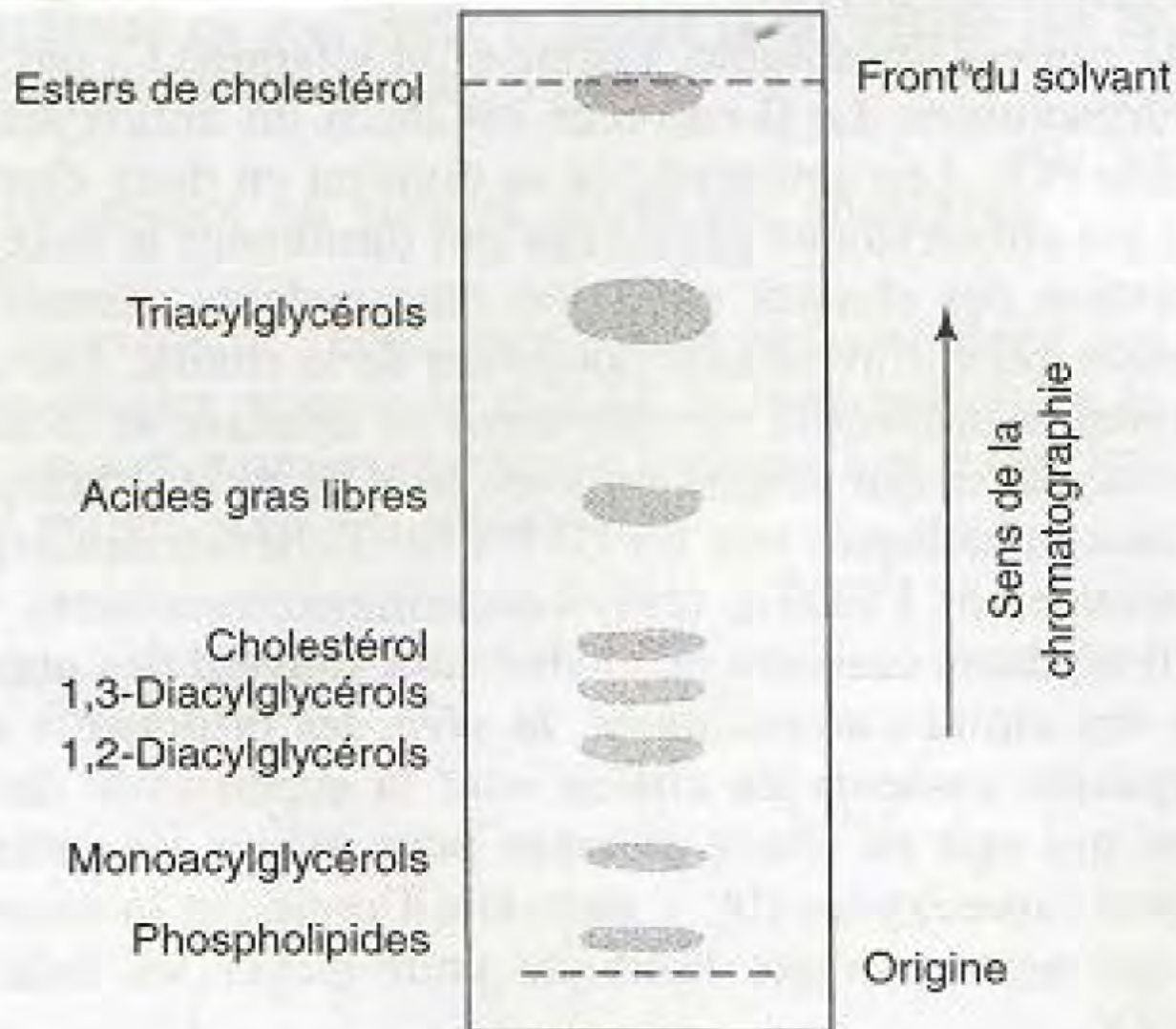


Figure 16-27. Peroxydation des lipides. La lumière ou des ions métalliques amorcent la réaction. Le dialdéhyde malonique n'est formé que par des acides gras possédant trois doubles liaisons ou plus et il est utilisé comme mesure de la peroxydation des lipides, conjointement avec l'éthane provenant des deux carbones terminaux des acides gras de la série  $\omega 3$  et le pentane provenant des cinq carbones terminaux des acides gras de la série  $\omega 6$ .



**Figure 16-28.** Séparation des plus importantes classes de lipides par chromatographie sur couche mince. Un solvant hexane-éther diéthylique-acide formique (80 :20 :2 v/v/v) serait approprié pour une telle séparation.



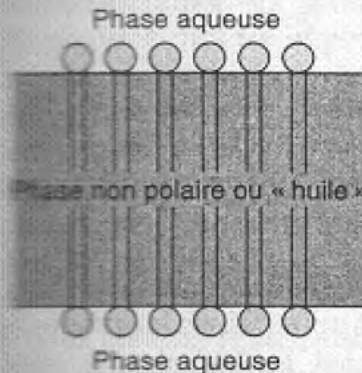
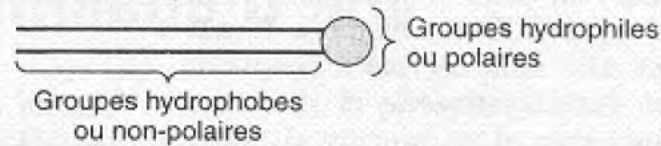
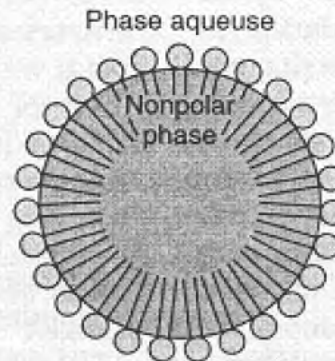
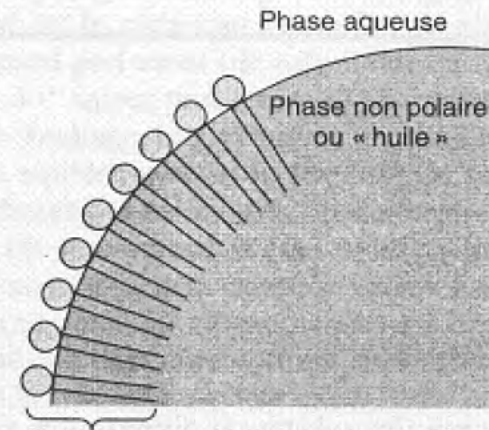
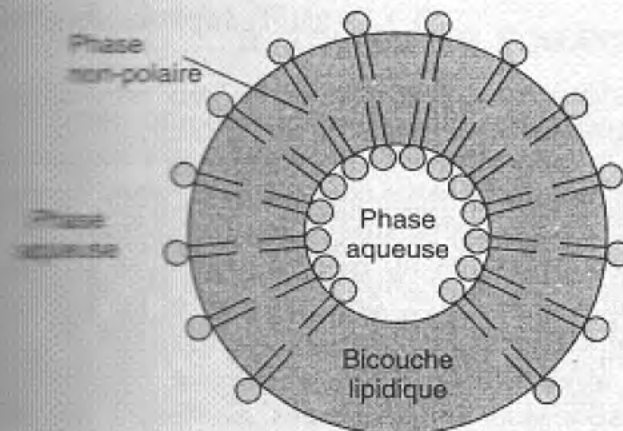
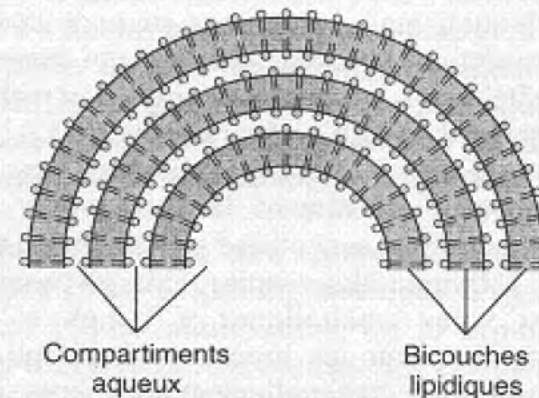
**LIPIDE AMPHIPHILE****A****BICOUCHE LIPIDIQUE****B****MICELLE****C****HUILE EN ÉMULSION AQUEUSE****D****LIPOSOME  
(UNILAMELLAIRE)****E****LIPOSOME  
(MULTILAMELLAIRE)****F**

Figure 14-25. Formation des membranes lipidiques, des micelles, des émulsions et des liposomes à partir de lipides amphiphiles tels que les phospholipides.

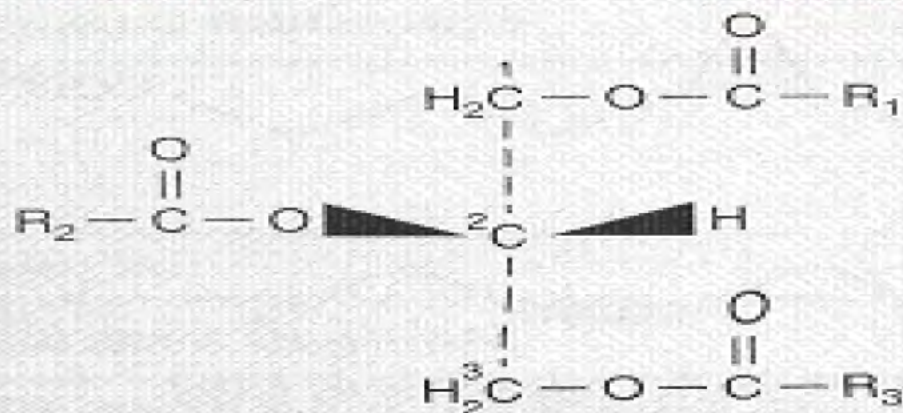


Figure 16-8. Triacyl-*sn*-glycérol.

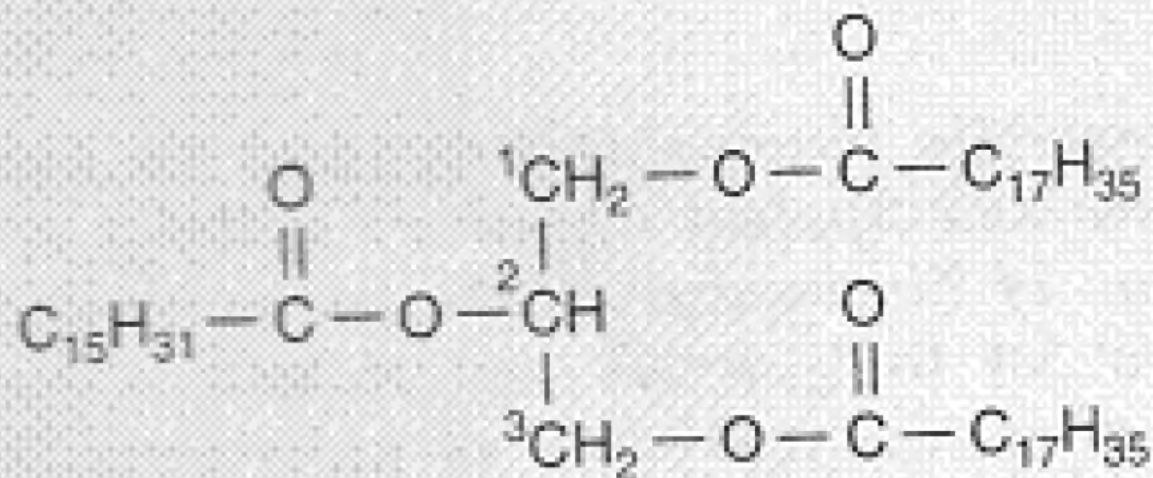


Figure 16-7. 1,3-Distéaropalmitine.



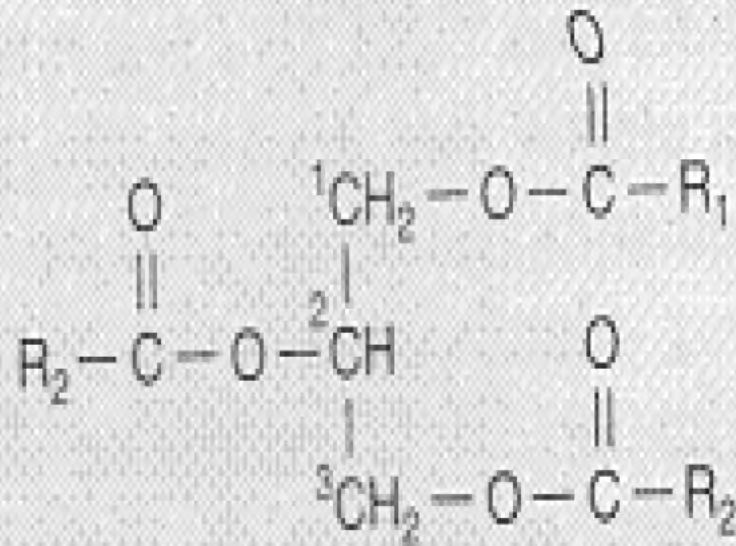


Figure 16-6. Triacylglycérol

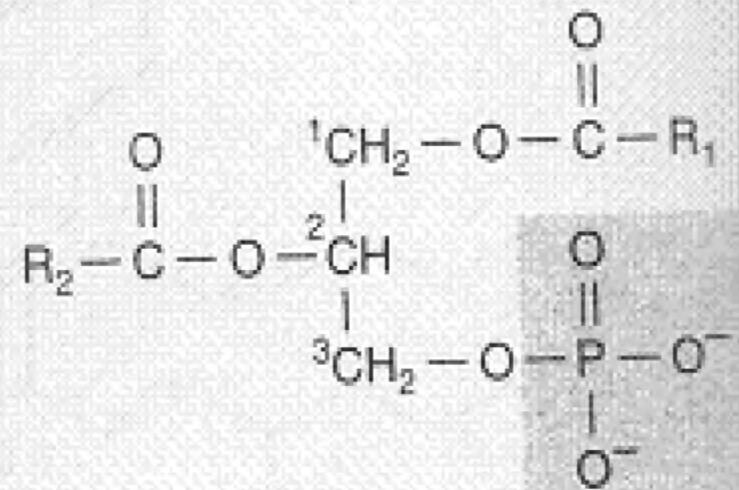
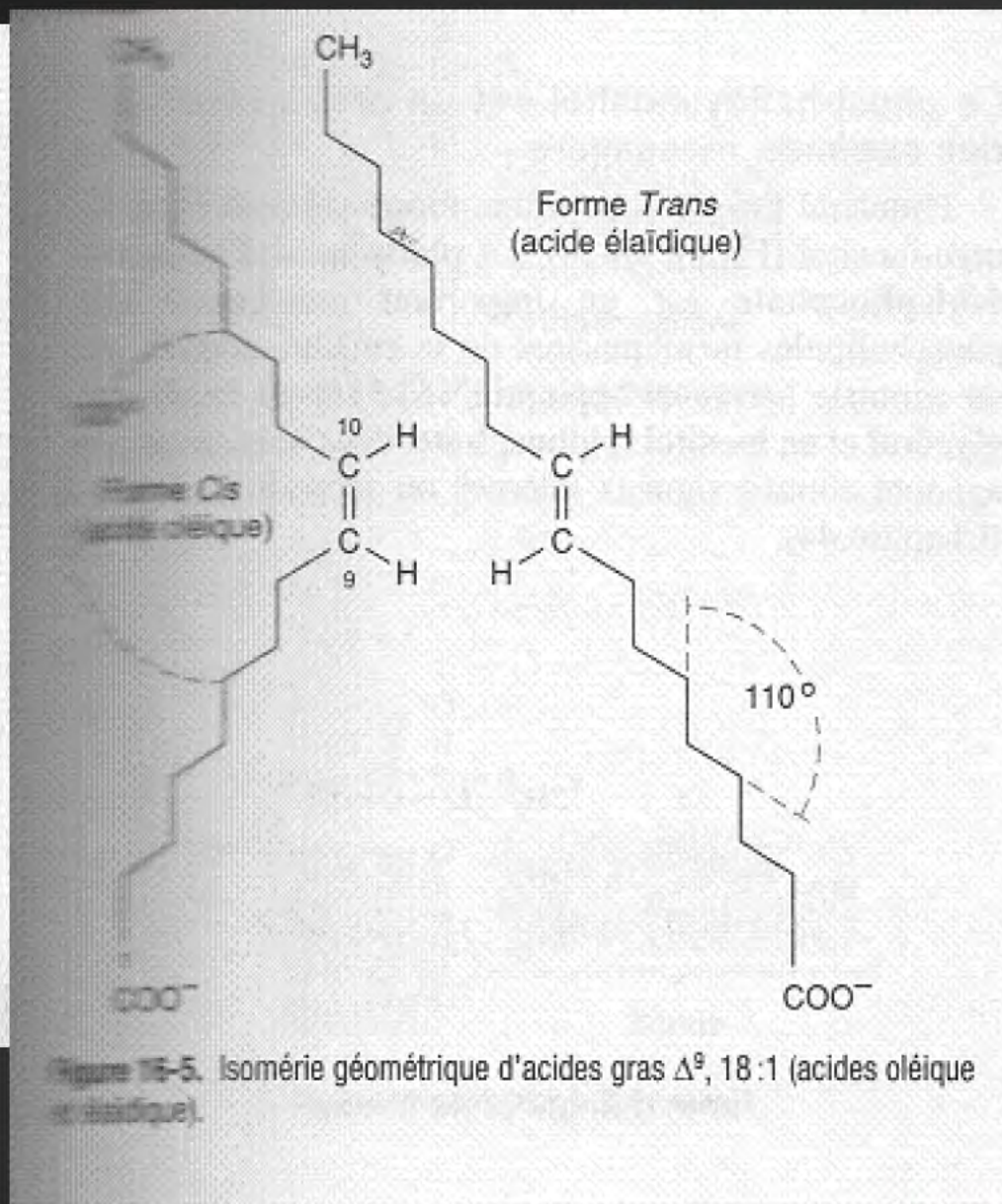
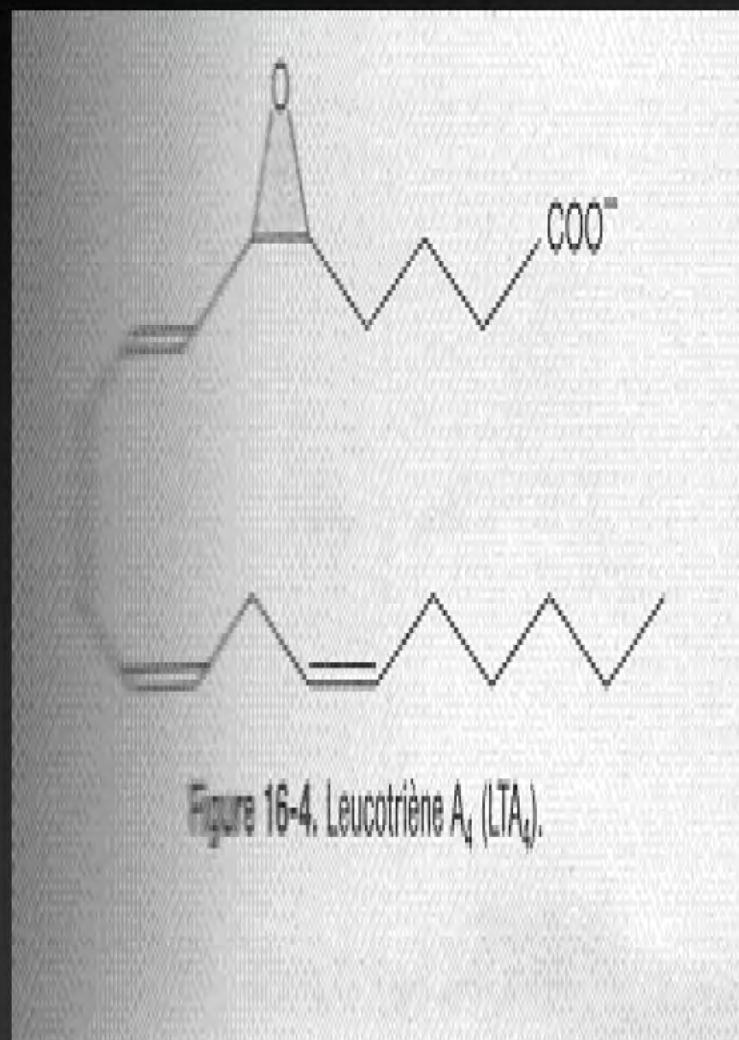
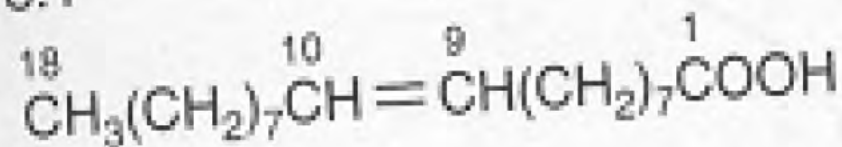


Figure 16-9. Acide phosphatidique.





$$18:9 \text{ ou } \Delta^9 18:1$$


OL

—C18:1 ou n-9, 18:1

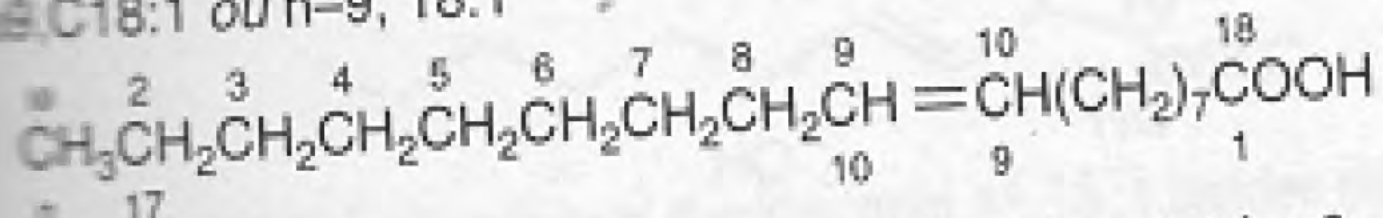
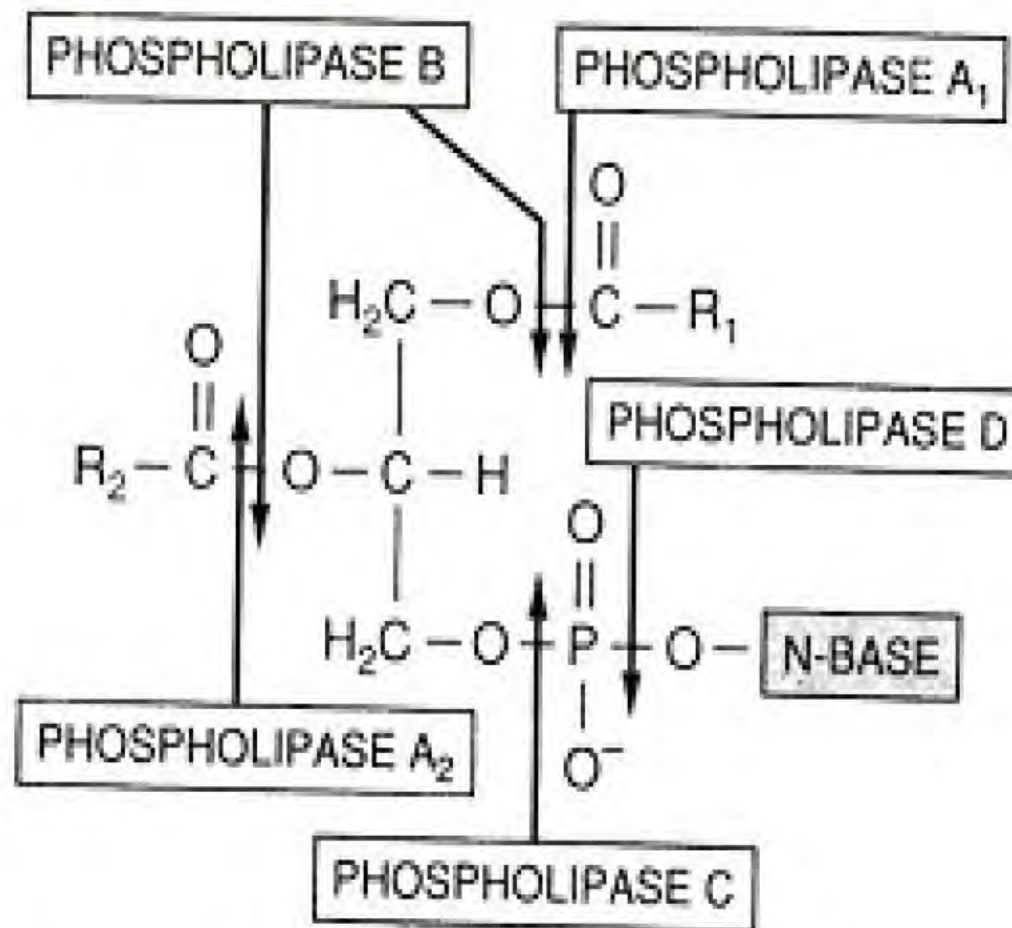


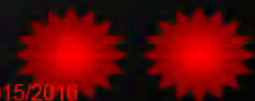
Figure 16-1. Acide oléique,  $n - 9$  ( $n$  moins 9) équivaut à  $\omega 9$ .



**Figure 26-6.** Sites d'activité hydrolytique des phospholipases sur un substrat phospholipidique.

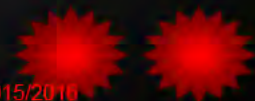


# Biosynthèse des acides gras



## Introduction :

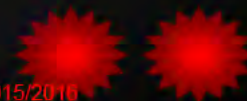
- La synthèse des acides gras est appelée lipogenèse , elle se produit dans le milieu extra-mitochondrial , actif .Ce système est responsable de la synthèse complète de palmitate à partir d'acétyl-coA dans le cytosol. Un autre système d'élongation des chaines d'acides gras est aussi présent dans le réticulum endoplasmique du foie.





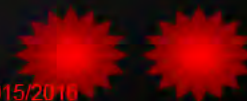
# La voie principale de la synthèse des acides gras

- Ce système est présent dans de nombreux tissus : dans le foie , le rein , le cerveau , le poumon , la glande mammaire et dans le tissu adipeux .
- Les cofacteurs impliqués sont le NADPH , l'ATP , les ions  $Mn^{2+}$  , la biotine , ions bicarbonates  $HCO_3^-$  ( source de  $CO_2$ ) .
- L'acétyl-CoA est le substrat immédiat , le palmitate libre est le produit final.



# Etape initiale de la synthèse des acides gras

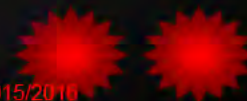
- La réaction initiale est la carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl –CoA en présence d'ATP et de bicarbonate et de l'enzyme acétyl-CoA carboxylase dont le cofacteur est la biotine.
- L'enzyme est une protéine multienzymatique , elle est formée d' un nombre variable de sous unités identiques , chacune contenant la biotine , la biotine carboxylase , la protéine de transport du groupement biotine carboxylique , la transcarboxylase , un site de régulation allostérique.



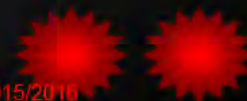


# Description du complexe polypeptidique de synthèse des acides gras

- Il existe deux types de synthases d'acide gras .
- Chez les bactéries , les plantes , les enzymes sont séparées ( individuelles),les radicaux acyl sont trouvés en combinaison avec une protéine appelée « protéine de transport d'acyl ou ACP» .
- Chez les levures , les mammifères et les oiseaux , le système de la synthase est un complexe multienzymatique (dimère), l'ACP fait partie de ce complexe.



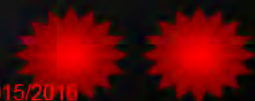
- Les deux types de synthases contiennent une vitamine appelée acide pantothénique sous forme de 4'-phosphopantéthéine.
- Chez les mammifères , chaque monomère est identique et contient les sept activités enzymatiques , un ACP avec le groupe 4'- phosphopantéthéine –SH , la 3-cétoacyl synthase contenant un résidu cystéine-SH ( enzyme de condensation) , l'acétyl transacylase , malonyl transacylase, hydratase , énoylréductase, cétoacyl réductase, thioestérase .



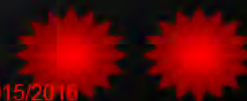


# Les réactions de synthèse des acides gras

- 1-le malonyl-CoA se combine avec un groupement –SH de la 4'-phosphopantéthéine de l'ACP , réaction catalysée par la malonyl transacylase pour former l'acétyl (acyl)-malonyl enzyme.
- 2-le groupe acétyl combiné au groupe SH de la cystéine attaque le groupement méthylène du résidu malonyl, réaction catalysée par la 3-cétoacyl synthase , et libère du CO<sub>2</sub> pour former l'enzyme 3-cétoacyl ( acétoacétyl enzyme).



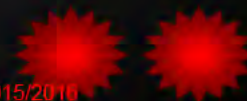
- 3-le groupe 3-cétoacyl est réduit pour former 3-hydroxyacyl enzyme , réaction catalysée par la 3-cétoacyl réductase qui utilise NADPH.
- 4-le groupe hydroxyacyl est déshydraté pour former acyl enzyme 2,3 –insaturé, la réaction est catalysée par l'hydratase.
- 5-le groupe acyl insaturé est réduit pour former l'acyl-S- enzyme saturé , la réaction est catalysée par l'énoyl réductase qui utilise NADPH.



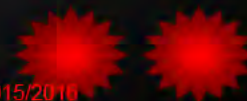
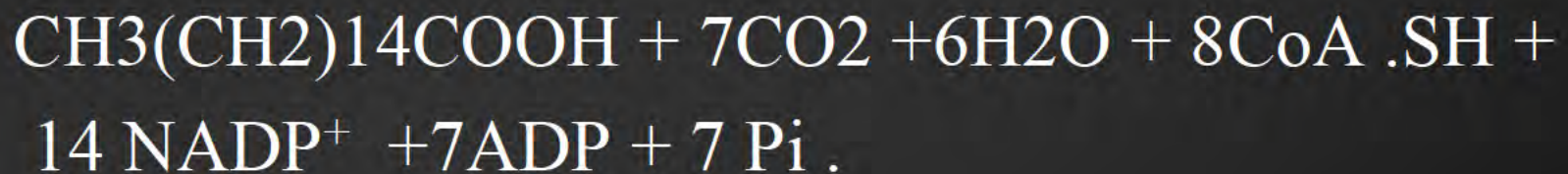


- 6- une nouvelle molécule de malonyl –CoA se combine avec le –SH de la 4'-phosphopantéthéine , en déplaçant le résidu acyl saturé sur le groupement –SH de la cystéine libre. la séquence de réaction est répétée à six reprises , un nouveau résidu malonyl étant incorporé à chaque séquence , jusqu'à ce qu'un résidu acyl saturé comportant 16 carbones (palmitoyl) ait été assemblé.
- 7-le palmitoyl est libéré du complexe enzymatique grâce à l'activité d'une septième enzyme appelée la thioestérase ( désacylase).

- 




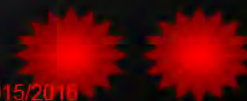
**L'équation de synthèse globale du palmitate à partir d'acétyl –CoA et de malonyl –CoA est la suivante :**



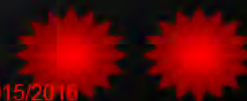


## Devenir du palmitate :

- Le palmitate libre doit être activé sous forme d'acyl-CoA ( palmityl-CoA) avant d'être dirigé vers une autre voie métabolique.
- Palmitate + ATP + coenzyme A (CoA)  palmityl-CoA + AMP + pyrophosphate (PPi).



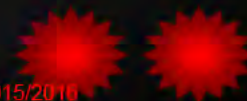
- Généralement , il est utilisé dans l'estérification en acylglycérols, et esters de cholestérol , il sert aussi à la synthèse d'autres acyl –CoA après élongation de la chaîne et des réactions de désaturation.
- Remarque : le propionyl –CoA peut jouer le rôle de molécule amorce pour la synthèse des acides gras à longue chaîne possédant un nombre impair de carbones. Ces derniers sont trouvés plus particulièrement chez les ruminants .





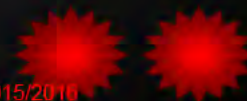
# La source principale de NADPH pour la lipogenèse :

- Les réactions oxydatives de la voie des pentoses phosphates sont la source principale de l'hydrogène pour la synthèse des acides gras. La voie métabolique des pentoses phosphates est active dans le foie , le tissu adipeux, la glande mammaire et est retrouvée dans le cytosol des cellules qui composent ces organes et tissus.
- Le NADPH provient de la réaction qui transforme le malate en pyruvate , catalysée par l'enzyme malate déshydrogénase ( enzyme malique).



# Origine de l'acétyl-CoA élément de synthèse des acides gras :

- Formé à partir des sucres par oxydation du pyruvate dans la mitochondrie.
- L'acétyl-CoA doit diffuser dans le cytosol , site principal de synthèse des acides gras grâce à l'activité de l'ATP-citrate lyase extra-mitochondriale , et de l'enzyme malique.



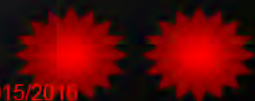


- Glucose  $\xrightarrow{\text{glycolyse}}$  pyruvate

$\xrightarrow[\text{(mitochondrie)}]{\text{décarboxylation oxydative}}$  acétyl-CoA

$\xrightarrow{\text{condensation}}$  avec oxaloacétate  $\longrightarrow$

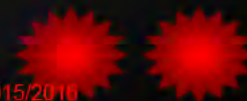
citrate ( cycle de l'acide citrique )



- Transfert de citrate  $\xrightarrow{\text{transporteur tricarboxylique} + \text{CoA} + \text{ATP}}$

clivage catalysé par ATP-citrate lyase  $\longrightarrow$   
acétyl-CoA + oxaloacétate (compartiment extra-mitochondrial).

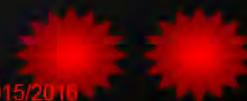
+  
malonyl-CoA  $\longrightarrow$  synthèse du palmitate (C16).





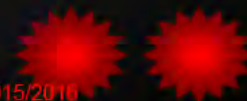
## Elongation des chaines d'acides gras

- Les microsomes transforment les acyl-CoA en dérivés acyl-CoA possédant 02 carbones de plus en utilisant le malonyl-CoA comme donneur d'acétyl et le NADPH comme réducteur , les réactions sont catalysées par le système d'enzymes microsomal l'élongase d'acides gras.
- L'élongation de stéaryl-CoA (C18) dans le cerveau augmente rapidement durant la myélinisation , il fournit des acides gras en C22 et C24 présents dans les sphingolipides.



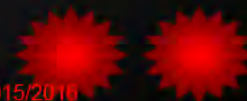
# Régulation de la lipogénèse

- L'état nutritionnel de l'organisme est le facteur principal qui contrôle la vitesse de la lipogénèse . la vitesse est élevée chez un animal bien nourri et dont la nourriture contient une grande proportion de carbohydrates , puisque l'excès doit être stocké sous forme de graisses , en prévision des périodes de manque de calories ( jeune , hibernage ,.....) .
- La vitesse diminue lors d'un régime sans graisse, ou lors d'une déficience en insuline.
- Le processus de lipogénèse n'est concerné que par la conversion du glucose en excès en acétyl-CoA.

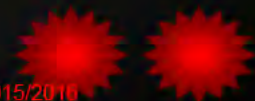




- -la synthèse des acides gras à longues chaînes est contrôlée à court terme par des modifications allostériques et covalentes des enzymes et à long terme par des modifications de l'expression des gènes gouvernant les vitesses de synthèse des enzymes.
- -l'acétyl-CoA carboxylase est activée par le citrate. La concentration du citrate augmente lors d'un bon apport nutritionnel .L'enzyme est inhibée par les acyls-CoA à longues chaînes (produits de la réaction métabolique).



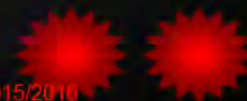
- Les acyls –CoA peuvent inactiver le transporteur tricarboxylique mitochondrial, empêchant le transfert du citrate , donc l'activation de l'acyl-CoA carboxylase.
- L'hormone insuline stimule la lipogenèse, elle augmente le transport du glucose dans les cellules, et augmente la disponibilité du pyruvate pour la synthèse des acides gras.
- L'insuline active l'enzyme l'acétyl CoA carboxylase, les hormones glucagon et adrénaline inhibent l'activité de l'enzyme .





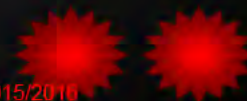
## Résumé

- La lipogenèse est réalisée par deux enzymes présents dans le cytoplasme de la cellule : l'acétyl- CoA carboxylase et l'acide gras synthase.
- La voie de biosynthèse transforme l'acétyl-CoA en palmitate et requiert du NADPH , de l'ATP , des ions Mn , de la biotine , de l'acide pantothénique et des ions bicarbonates comme cofacteurs. La formation de longues chaines d'acides gras a lieu dans le réticulum endoplasmique, et elle est catalysée par l'élongase microsomiale.



## Exercice

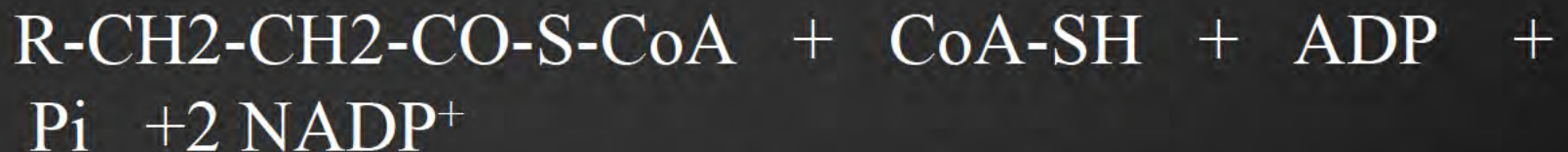
- 1-Etablir le bilan du passage d'un acide gras à  $n$  atomes de carbone à un acide gras à  $(n + 2)$  atomes de carbone par la voie de biosynthèse extramitochondriale.
- 2-Ecrire l'équation de bilan de la synthèse de l'acide palmitique par la voie extramitochondriale à partir de l'acétyl-CoA .



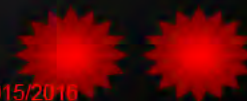
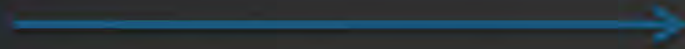


## Corrigé de l'exercice

- 1-Bilan du passage d'un acide gras à n atomes de carbone à un acide gras à ( n+ 2 ) atomes de carbone :



- 2-bilan de la synthèse de l'acide palmitique par la voie extramitochondriale à partir de l'acétyl-CoA :





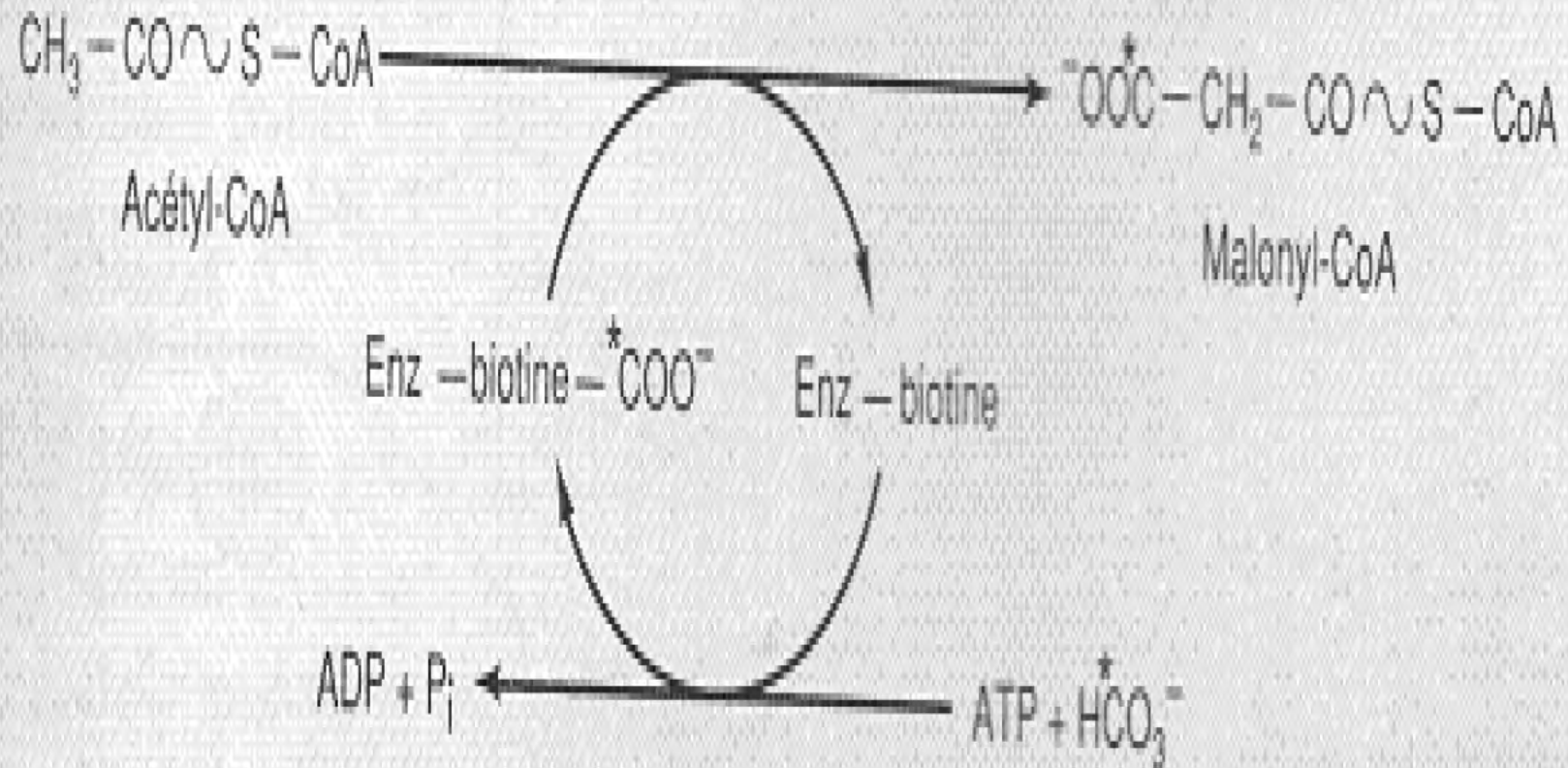
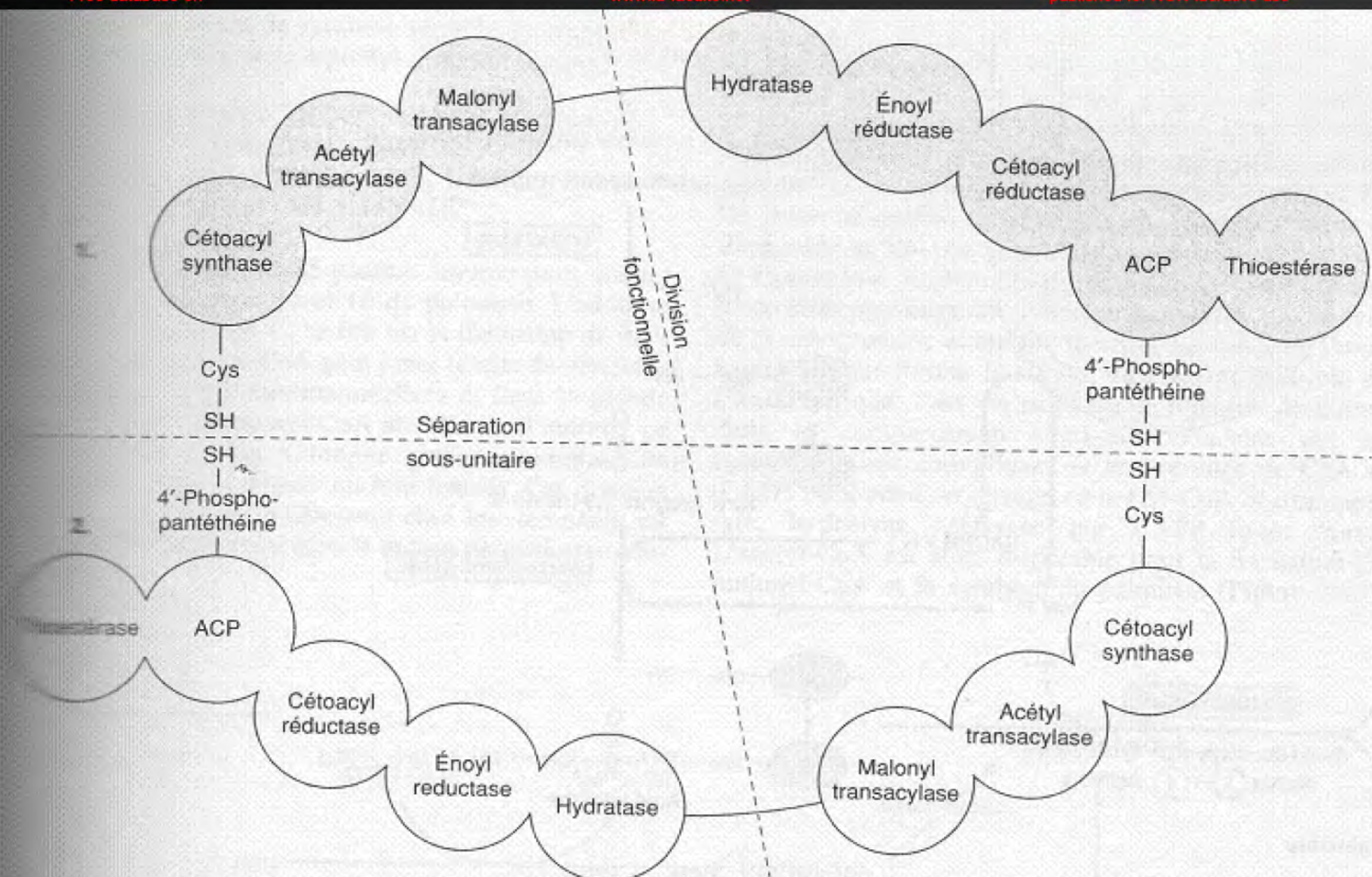
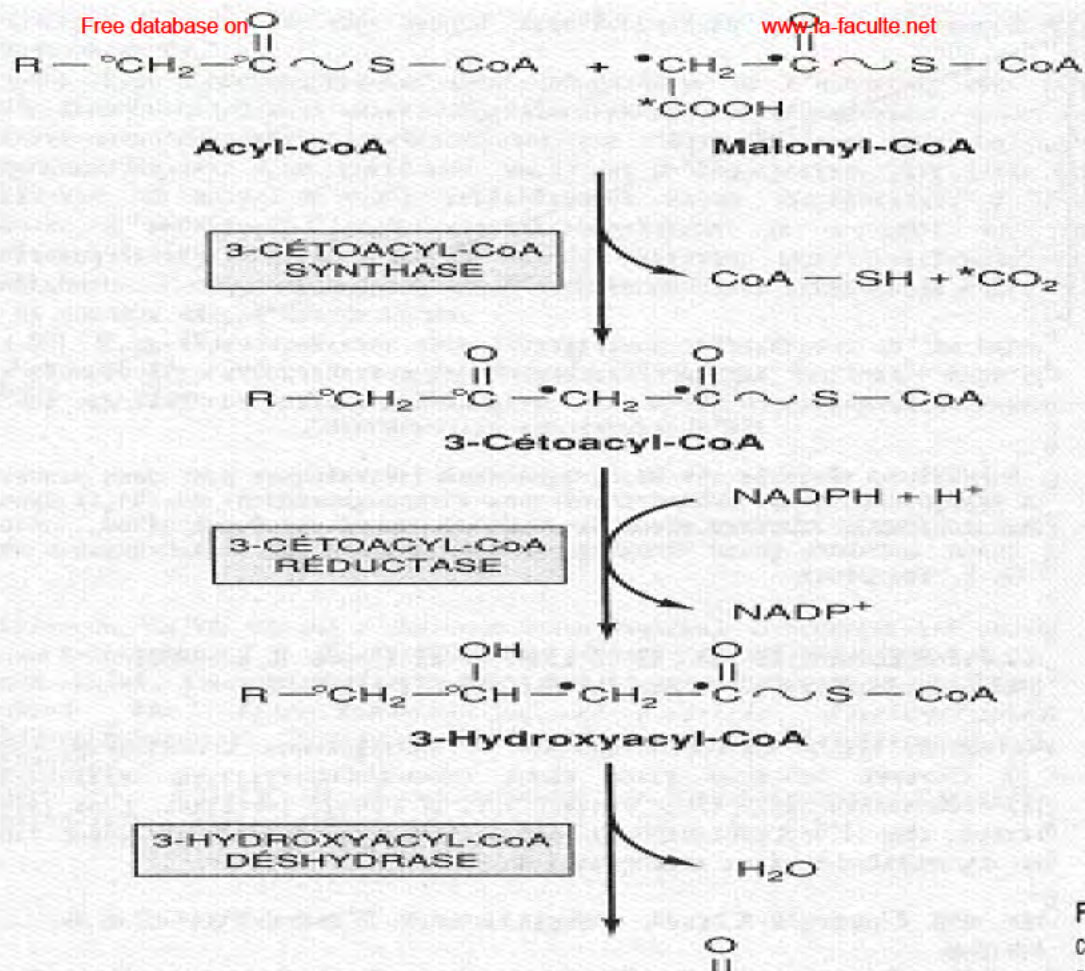


Figure 23-1. Biosynthèse du malonyl-CoA (Enz. acétyl-CoA carboxylase).



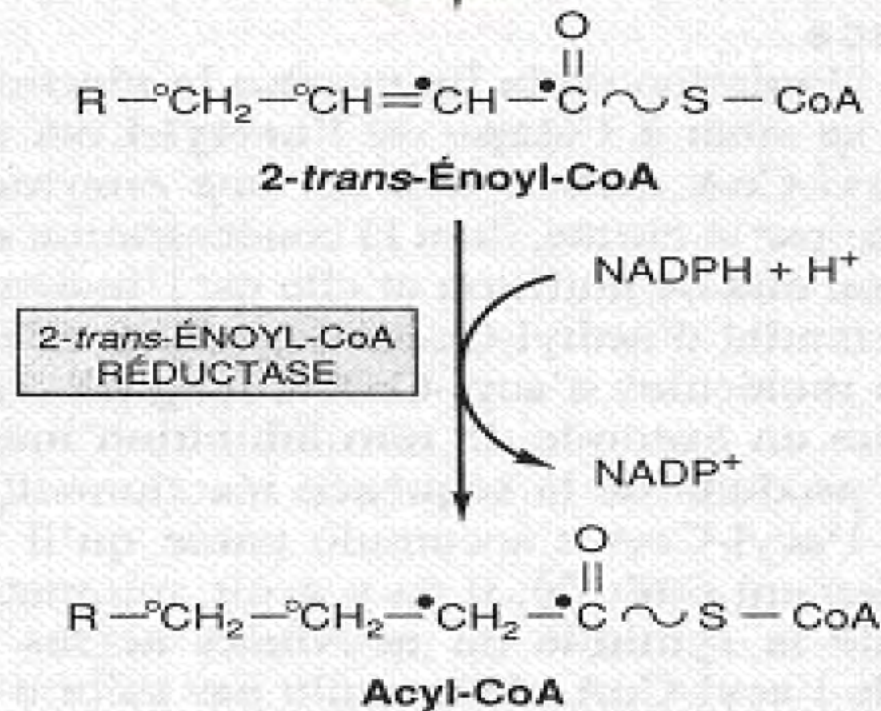
**Figure 23-2.** Le complexe multienzymatique de l'acide gras synthase. Le complexe est un dimère constitué de deux monomères polypeptidiques identiques 1 et 2, chacun portant sept activités enzymatiques et la protéine porteuse des groupes acyle (« *acyl carrier protein* » ou ACP) (Cys-SH, 4'-phosphopantéthéine-thiol). Le -SH de la 4'-phosphopantéthéine d'un des monomères se trouve au voisinage d'un -SH d'un résidu cystéine de la cétoacyl synthase de l'autre monomère, ce qui suggère un arrangement « tête-bêche » des deux monomères. La séquence des enzymes au sein de chaque unité monomérique est décrite selon Wakil. Ainsi, chaque monomère détient des activités partielles de la séquence réactionnelle. L'unité fonctionnelle consiste en un demi-monomère interagissant avec la moitié complémentaire de l'autre. Ainsi, deux chaînes acylées sont produites simultanément.





**Figure 23-6.** Système de l'élongase microsomiale pour l'élongation de la chaîne latérale des acides gras. Quoique NADH soit utilisé par les réductases, le NADPH est préféré.

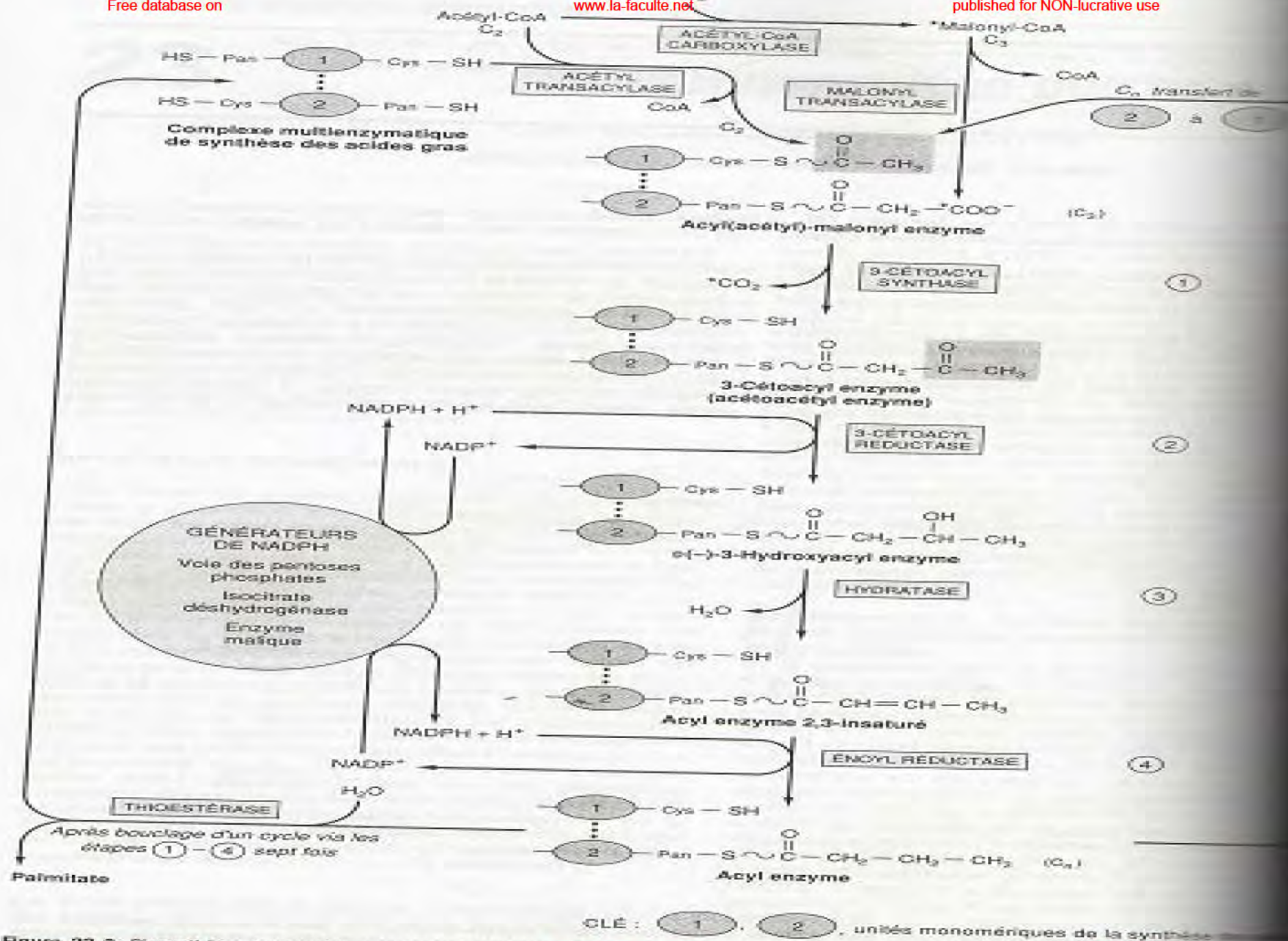
plus grande lorsque le sucrose remplace le glucose, car le fructose contourne le point de contrôle de la phosphofructokinase dans la glycolyse, et inonde la voie lipogénique (Figure 22-5).



**Figure 23-6.** Système de l'élongase microsomiale pour l'élongation de la chaîne latérale des acides gras. Quoique NADH soit utilisé par les réductases, le NADPH est préféré.

plus grande lorsque le sucrose remplace le glucose, car le fructose contourne le point de contrôle de la phosphofructokinase dans la glycolyse, et inonde la voie lipogénique (Figure 22-5).





**Figure 23-3. Biosynthèse des acides gras à longue chaîne.** Détails de la formation d'un résidu malonyl permettant de former une chaîne croissante d'unités à la fois. (Cys: résidu cystéine; pan: 4-phosphopantothéine). Les détails sont montrés dans la figure 23-2. Les détails sont montrés dans la figure 23-2.

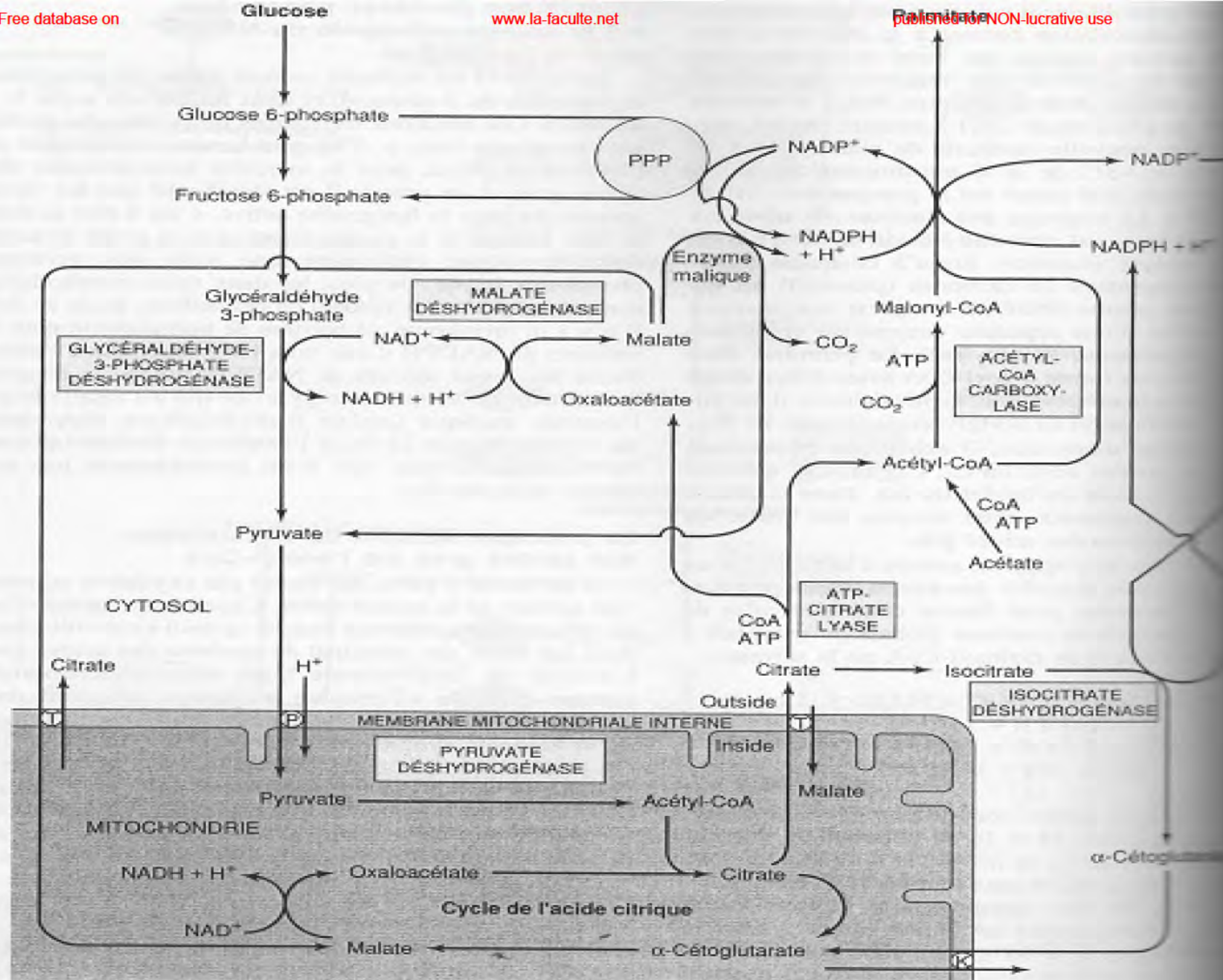
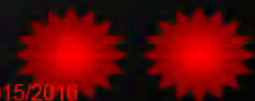


Figure 23-5. Fourniture d'acétyl-CoA et de NADPH pour la lipogenèse. (PPP, « pentose phosphate pathway » voie des pentoses phosphates. T, transporteur de l'acétyl-CoA; K, transporteur de l'α-cétoglutarate; P, transporteur du pyruvate).

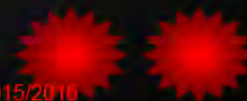


# Oxydation des acides gras



# Introduction

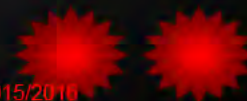
- L'oxydation des acides gras est un processus aérobie, nécessitant la présence d'oxygène .Elle a lieu dans la mitochondrie, elle utilise des enzymes différentes et les coenzymes  $\text{NAD}^+$  et le FAD, et génère de l'ATP. Les acides gras sont oxydés en acétyl-CoA et synthétisés à partir de l'acétyl-CoA.
- L'oxydation des acides gras n'est pas simplement la réaction inverse de leur biosynthèse, mais un processus différent et qui est contrôlé de manière individuelle.





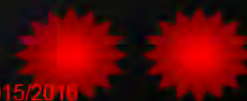
# Transport des acides gras dans le sang avant oxydation

- Dans le plasma, les acides gras libres (acides gras qui ne sont pas estérifiés) à longue chaîne sont combinés à l'albumine et dans la cellule, ils sont couplés à une protéine « la protéine Z ». Les acides gras à chaîne plus courte sont plus solubles dans l'eau et existent sous forme d'acides non ionisés ou comme acides gras anioniques.

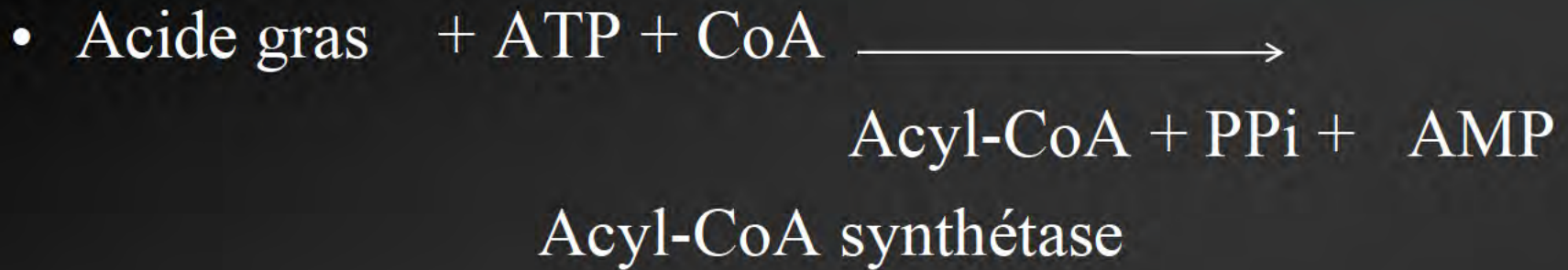


# Activation des acides gras avant oxydation

- Les acides gras sont transformés en intermédiaires activés en présence d'ATP, avant de réagir avec les enzymes des réactions ultérieures. C'est la seule étape qui nécessite de l'énergie fournie par l'ATP.
- L'enzyme acyl-CoA synthétase = thiokinase catalyse la conversion d'un acide gras libre en un acide gras activé (acyl-CoA), en présence de coenzyme A et accompagné de la consommation d'un phosphate apporté par l'ATP.



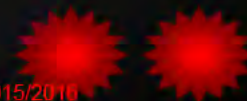


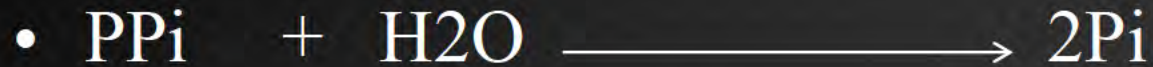


PPi : pyrophosphate inorganique.

AMP: adénosine monophosphate.

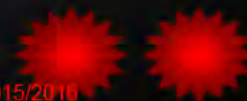
L'enzyme pyrophosphatase inorganique assure la perte supplémentaire d'un phosphate à partir du pyrophosphate, ainsi, deux phosphates (la libération de chaque phosphate, fournit de l'énergie) sont utilisés lors de l'activation de chaque molécule d'acide gras.





Pyrophosphatase inorganique

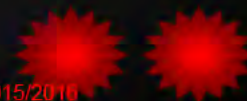
- Les acyl-CoA synthétases sont localisées dans le réticulum endoplasmique et à l'intérieur de la membrane externe mitochondriale, elles sont plusieurs et spécifiques d'acides gras différents.

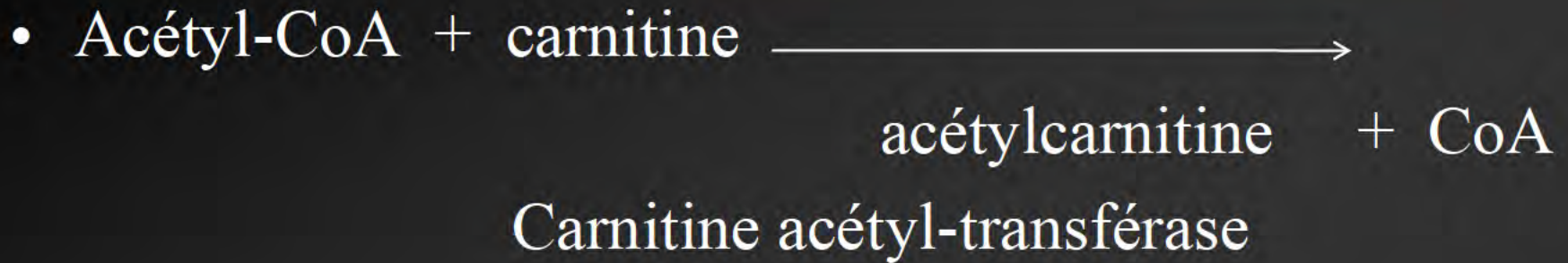




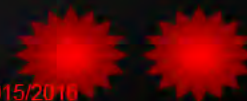
## Transfert des acides gras à longue chaîne dans la membrane mitochondriale interne

- La carnitine est un composé formé à partir des acides aminés lysines et méthionine dans le foie et dans les reins.
- La carnitine palmitoyltransférase I, est une enzyme présente dans la membrane externe de la mitochondrie, elle transforme les acyl-CoA à longue chaîne en acylcarnitine, ce dernier peut pénétrer la membrane interne de la mitochondrie et subir les réactions de la  $\beta$ -oxydation.





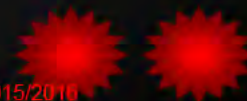
- La carnitine acylcarnitine translocase (transporteur) de la membrane interne de la mitochondrie importe l'acylcarnitine au dépend de l'exportation d'une molécule de carnitine.
- L'acylcarnitine réagit avec le CoA pour former l'acyl-CoA dans la matrice mitochondriale avec libération de la carnitine. La réaction est catalysée par la carnitine palmitoyltransférase II, enzyme localisée à l'intérieur de la membrane interne.



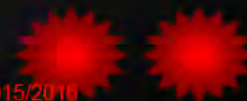


# La $\beta$ -oxydation des acides gras

- Dans les réaction de  $\beta$ -oxydation des acyl-CoA, des unités à deux carbones sont libérés sous forme d'Acétyl-CoA à partir de l'extrémité carboxylique , la chaine est coupée entre les atomes de carbone  $\alpha(2)$  et  $\beta(3)$  , d'où le nom  $\beta$ -oxydation .
- Les réactions de la  $\beta$ -oxydation sont :
- $\text{Acyl-CoA ( nC)} \longrightarrow \Delta^2\text{-trans-enoyl-CoA} + 2 \text{ H}^+$   
(élimination de 2 hydrogènes des atomes de carbone  $\alpha(2)$  et  $\beta(3)$  ).



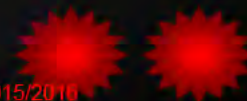
- L'enzyme qui catalyse la réaction est l'**acyl-CoA déshydrogénase** qui nécessite pour son activité le coenzyme FAD, ce dernier forme avec les 2 hydrogènes le FADH<sub>2</sub>.
- $\Delta^2$ -trans-enoyl-CoA + H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  L(+) -3-hydroxy-acyl-CoA .
- réaction d'hydratation, catalysée par l'enzyme  **$\Delta^2$ -enoyl-CoA hydratase**.
- L ( + ) -3-hydroxy-acyl-CoA  $\longrightarrow$  3-cétoacyl-CoA.



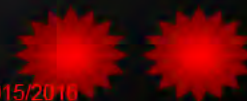


- réaction de déshydrogénation du carbone 3, l'enzyme qui catalyse la réaction est **L(+)-3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase**, qui implique dans la réaction le coenzyme  $\text{NAD}^+$ , ce dernier forme avec les deux hydrogènes le  $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+$ .
- 4-  $3\text{-cétoacyl-CoA} + \text{CoA-SH} \longrightarrow \text{acyl-CoA} + \text{acetyl-CoA}$   
(n-2 C)      + acetyl-CoA (2C).

Réaction d'hydrolyse thiolytique, le 3-cétoacyl-CoA est clivé en position 2-3 grâce à l'enzyme **thiolase**.



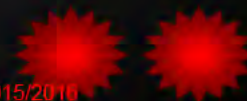
- Le nouvel acyl-CoA formé ( $n-2C$ ) subit à nouveau les 4 réactions d'oxydation. L'acyl-CoA peut être complètement dégradé en Acétyl-CoA ( $2C$ ).
- L'Acétyl-CoA peut être oxydé en  $CO_2$  via le cycle de l'acide citrique, on parle d'oxydation complète des acides gras.





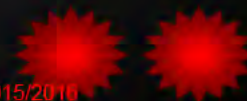
# Oxydation des acides gras à nombre impair d'atomes de carbone

- Les acides gras possédant un nombre impair d'atomes de carbone sont oxydés par la voie de la  $\beta$ -oxydation et forment à chaque cycle de 04 réactions (déjà cités) un acétyl –CoA. À la fin, il n'en reste qu'un composé à 3 atomes de carbone « propionyl-CoA ».
- Le propionyl –CoA est transformé en succinyl-CoA, un composé du cycle de l'acide citrique.



# L'oxydation des acides gras produit de l'ATP

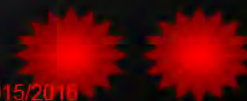
- Le NADH,  $H^+$  et le FADH<sub>2</sub> formés au cours de la  $\beta$ -oxydation, peuvent produire de l'ATP
- (forme d'énergie), l'Acétyl-CoA libéré de la  $\beta$ -oxydation, produit de l'ATP par oxydation dans le cycle de l'acide citrique.
- 2ATP sont consommés dans la réaction initiale d'activation de l'acide gras.



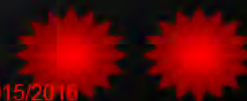


# Oxydation des acides gras dans le peroxysome

- C'est une forme modifiée de la  $\beta$ -oxydation, elle concerne les acides gras à très longue chaîne (C20 et C22). Dans le peroxysome, la dégradation de l'acide gras conduit à la formation d'acétyl-CoA et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est fragmenté par la catalase.



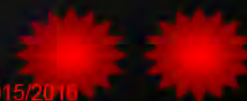
- Comme les réactions de dégradation dans le peroxysome ne concerne que les acides gras à longue chaîne, la  $\beta$ -oxydation dans se dernier se termine au niveau de l'octanoyl-CoA.
- L'octanoyl (C8) est ensuite oxydé dans la mitochondrie.
- Remarque : une voie dite de  $\alpha$ -oxydation, a été détectée dans le tissu cérébral, elle ne produit pas d'énergie.



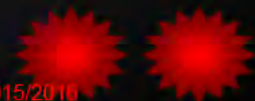


## Oxydation des acides gras insaturés

- Ces acides gras sont dégradés par la voie de  $\beta$ -oxydation, jusqu'à formation soit d'un  $\Delta^3$ -cis-acyl-CoA ou d'un  $\Delta^4$ -cis-acyl-CoA (en fonction de la position de la double liaison).
- $\Delta^3$ -cis-acyl-CoA est isomérisé en  $\Delta^2$ -trans- enoyl-CoA, le produit empreinte ensuite la voie de la  $\beta$ -oxydation. L'enzyme responsable de l'isomérisation est  $\Delta^3$ cis,  $\Delta^2$ -trans –enoyl-CoA isomérase.



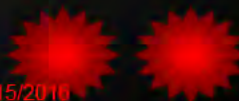
- $\Delta^4$ -cis-acyl-CoA est transformé en  $\Delta^2$ -trans- $\Delta^4$ -cis-diényl-CoA par l'activité de l'enzyme **acyl-CoA déshydrogénase** (enzyme de la réaction 1 cité en haut).
- Le  $\Delta^2$ -trans- $\Delta^4$ -cis-diényl-CoA est transformé en  $\Delta^3$ -trans –enoyl-CoA par une enzyme la **réductase**.
- Le  $\Delta^3$ -trans –enoyl-CoA est convertit en  $\Delta^2$ -trans-enoyl-CoA (un intermédiaire de la  $\beta$ -oxydation) par l'activité catalytique de la.  **$\Delta^3$ ,  $\Delta^2$ -trans –enoyl-CoA isomérase**.



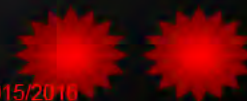


# Régulation de la $\beta$ -oxydation

- La carnitine acyl transférase I contrôle la  $\beta$ -oxydation , enzyme allostérique dont l'inhibiteur est le malonyl-CoA , intermédiaire clé de la synthèse des acides gras issu de l'acétyl-CoA d'origine glycolytique .
- Lorsque la quantité de malonyl-CoA est faible , témoignant d'une pénurie glucidique , la carnitine acyl transférase I transfère l'acyl-CoA pour qu'il soit  $\beta$ -oxydé dans la mitochondrie.



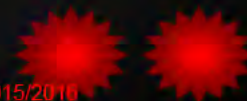
- Lorsque la quantité de malonyl-CoA est forte ,  
témoignant d'un apport glucidique ,la carnitine acyl  
transférase I est inhibée : la  $\beta$ -oxydation cesse  
tandis que la synthèse des acides gras à partir du  
malonyl-CoA se met en marche .





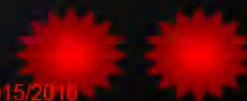
# Résumé

- L'oxydation des acides gras dans la mitochondrie conduit à la production de quantités importantes d'ATP par un processus appelé  $\beta$ -oxydation qui libère des unités acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est oxydé dans le cycle de l'acide citrique, générant des molécules d'ATP.
- Les peroxysomes sont capables d'oxyder de très longues chaînes d'acides gras mais seulement jusqu'à la formation d'octanoyl-CoA qui doit être ensuite transféré à la mitochondrie pour y être ensuite oxydé.



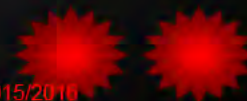
## Exercice

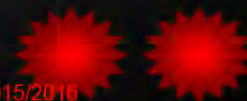
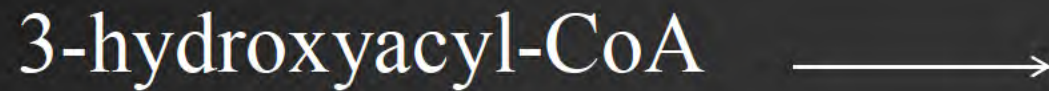
- Le catabolisme aérobie de l'acide stéarique emprunte les voies de la  $\beta$ -oxydation du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.
- 1-le catabolisme de l'acide stéarique débute par une réaction d'activation qui conduit à la formation de stéaryl-CoA. Ecrire cette réaction.
- 2-Le stéaryl -CoA est ensuite oxydé par  $\beta$ -oxydation ; cette voie est souvent représentée par une hélice (hélice de Lynen ) dont chaque tour de spire est constitué de 4 réaction indiquées .





- -donner la localisation de la  $\beta$ -oxydation
- -compléter les réactions
- -Etablir le bilan moléculaire d'un tour de spire
- -calculer le nombre de tours de spire nécessaires pour dégrader le stéaryl-CoA en acétyl-CoA
- 3-Etablir le bilan énergétique de la dégradation aérobie d'une mole d'acide stéarique jusqu'au stade dioxyde de carbone.

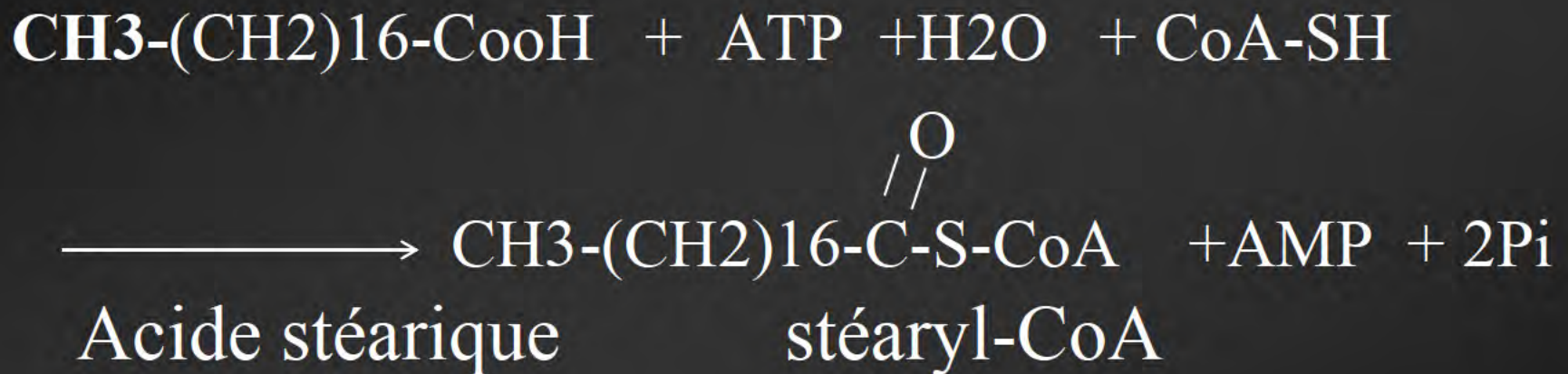




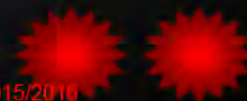


## Corrigé de l'exercice

- 1-Equation d'activation de l'acide stéarique :



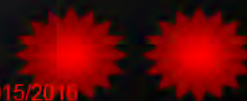
- 2- $\beta$ -oxydation:
- -la  $\beta$ -oxydation se déroule dans la mitochondrie après le transfert de l'acyl -CoA à travers la membrane interne ( catalysé par l'acyl -carnitine transférase).
- -les réactions :
- $\text{Acyl-CoA (n C)} + \text{FAD} \longrightarrow$   
2.3 -déhydroacyl-CoA + FADH<sub>2</sub> l'enzyme :  
acyl-CoA déshydrogénase.





- $2.3 \text{ --déhydroacyl-CoA} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow$   
 $3\text{-hydroxyacyl-CoA}$  l'enzyme :  
déhydroacyl-CoA hydratase ou crotonase

- $3\text{-hydroxyacyl-CoA} + \text{NAD}^+ \longrightarrow$   
 $3\text{-cétoacyl-CoA} + \text{NADH}, \text{H}^+$   
L'enzyme : 3-hydroxyacyl-CoA  
déshydrogénase

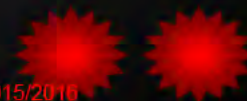




acétyl -CoA

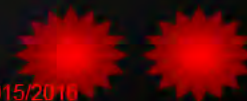
l'enzyme: 3-cétothiolase

- Bilan d'un tour de spire :

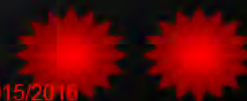




- $$\text{Acyl-CoA (n C)} + \text{FAD} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{CoA-SH} \longrightarrow \text{ACYL-CoA (n-2 C)} + \text{acétyl-CoA} + \text{FADH}_2 + \text{NADH, H}^+$$
- nombre de tours de spire : à chaque tour de spire on détache 2 carbones , sauf au dernier où un composé à 4 atomes de carbone libère 2 acétyl-CoA ( 2 fois 2 carbones).
- Le nombre de tours de spire nécessaires pour la dégradation d'un stéaryl –CoA en acétyl-CoA =  $18/2 - 1 = 8$  tours de spire.

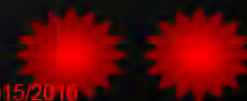


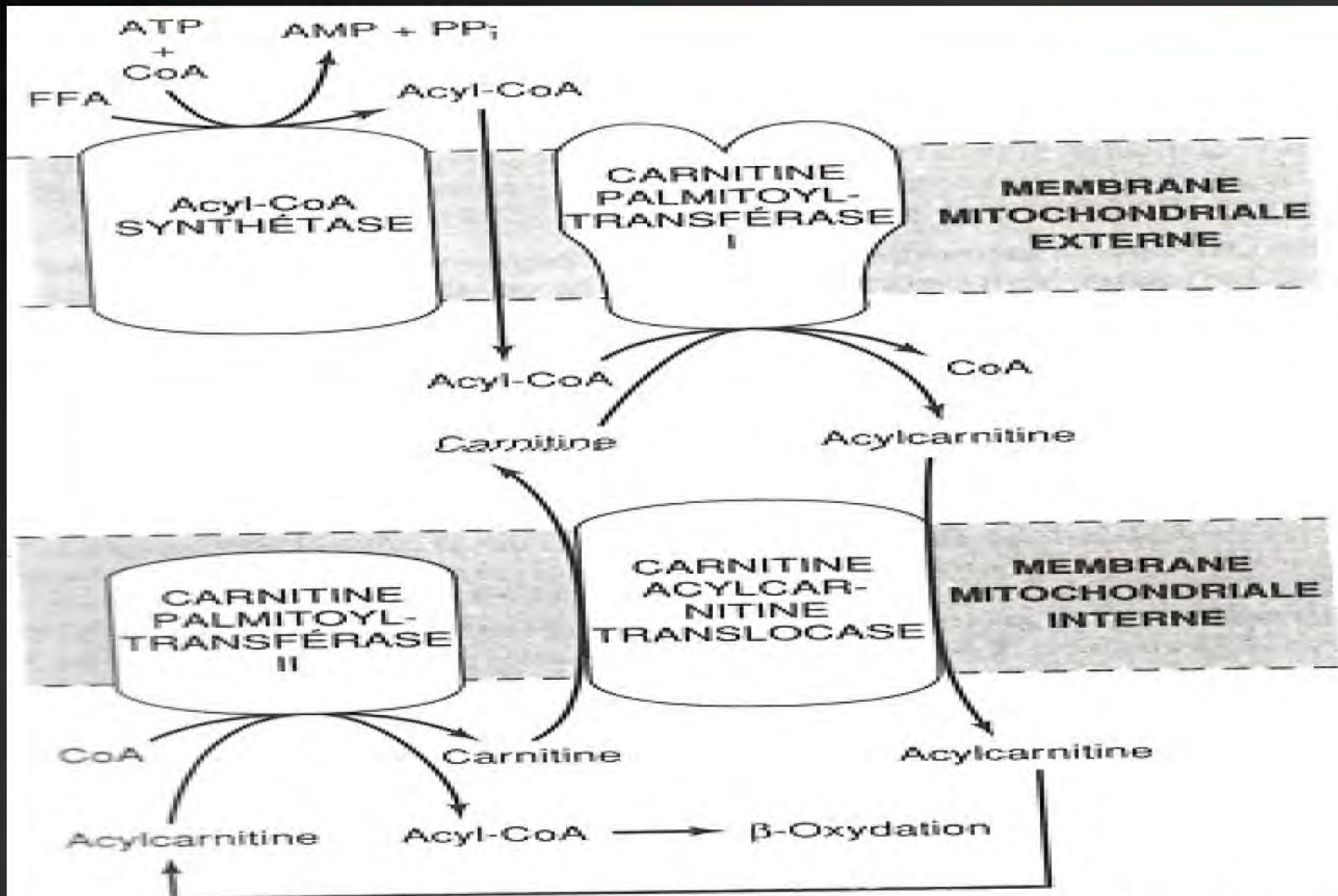
- -bilan énergétique de la dégradation d'un acide stéarique jusqu'au cycle de Krebs :
  - L'énergie est exprimée en nombre d'ATP ( adénosine triphosphate) .
1. l'étape d'activation de l'acide stéarique : 1 ATP consommé.
  2. Formation de 8  $\text{NADH}, \text{H}^+$  ( chaque  $\text{NADH}, \text{H}^+$  peut former 3 ATP grâce à la chaine respiratoire) et 8  $\text{FADH}_2$  sont formés ( chaque  $\text{FADH}_2$  peut produire 2 ATP grâce à la chaine respiratoire).
  3. Les réactions du cycle de Krebs :





- 1 acétyl-CoA rentre dans le cycle de Krebs.
- 9 acétyl –CoA sont formés au cours de la dégradation de l'acide stéarique.
- 1 cycle de Krebs produit : 1 GTP , 3NADH,H<sup>+</sup> , 1 FADH<sub>2</sub> .
- Pour 9 cycle de Krebs : 9 GTP , 3x 3NADH,H<sup>+</sup> , 9 FADH<sub>2</sub> sont formés.





**Figure 24-1.** Rôle de la carnitine dans le transport des acides gras à longue chaîne à travers la face interne de la membrane mitochondriale. L'acyl-CoA à longue chaîne ne peut pas passer au travers de la membrane interne mitochondriale, au contraire de son produit métabolique, l'acylcarnitine.



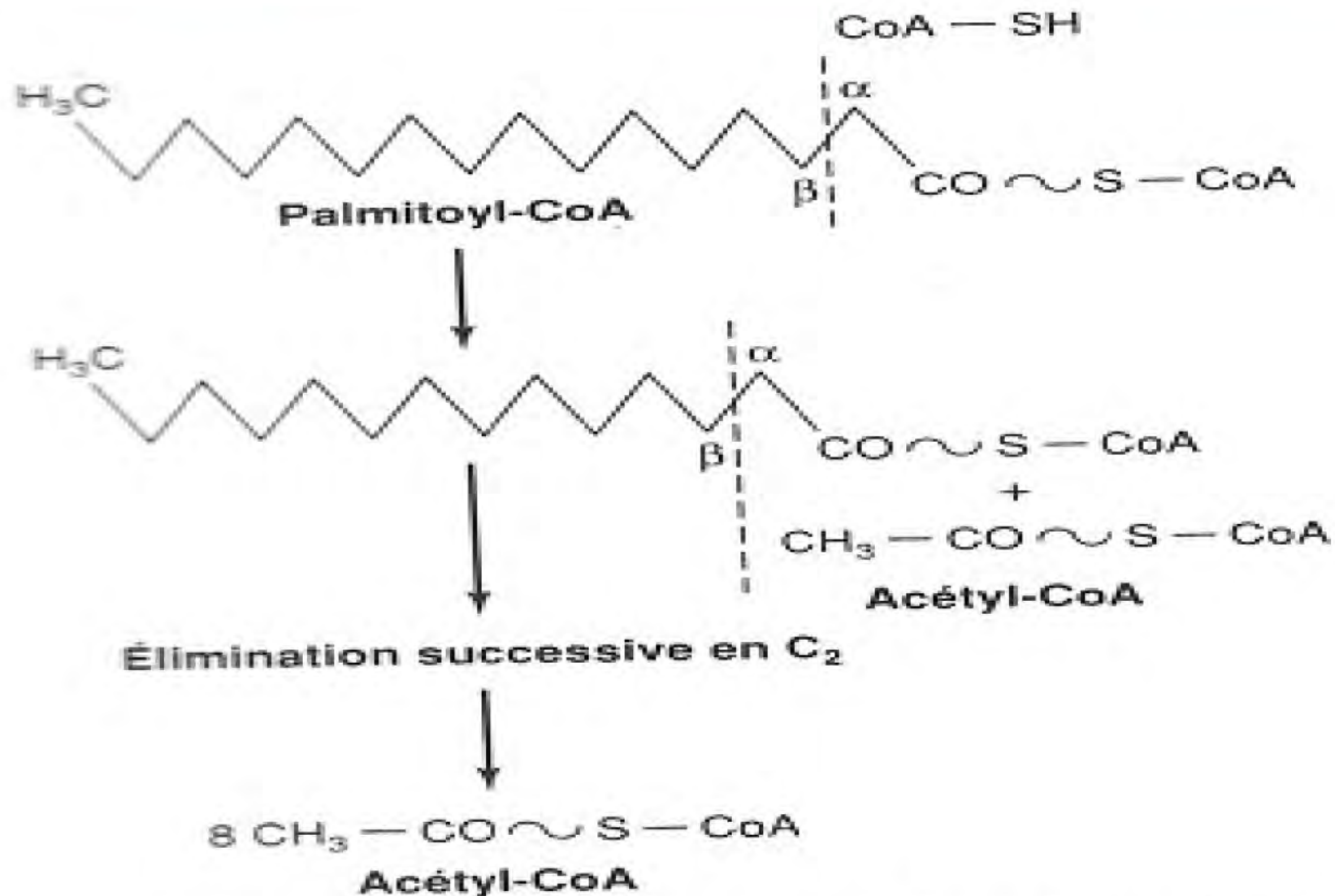
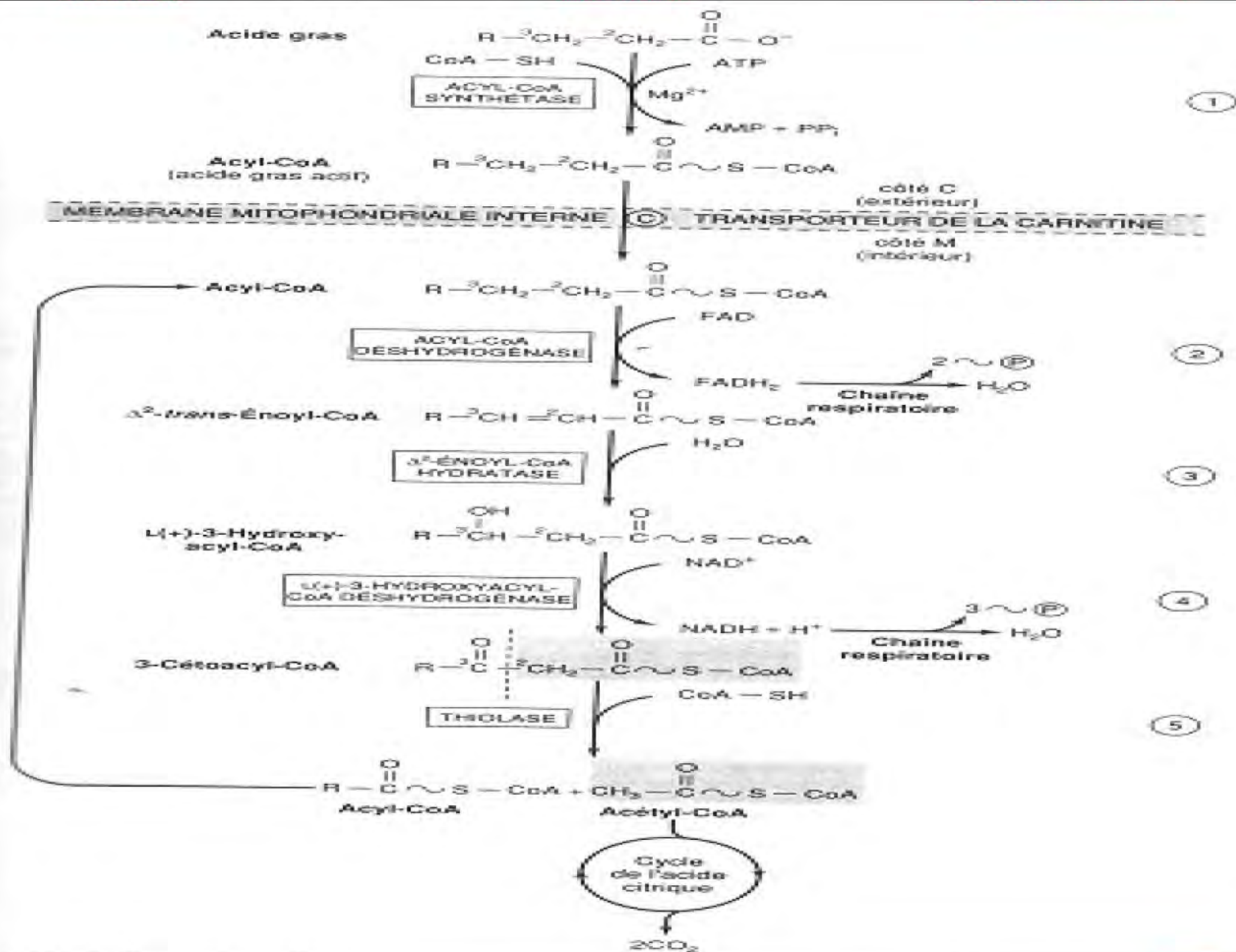
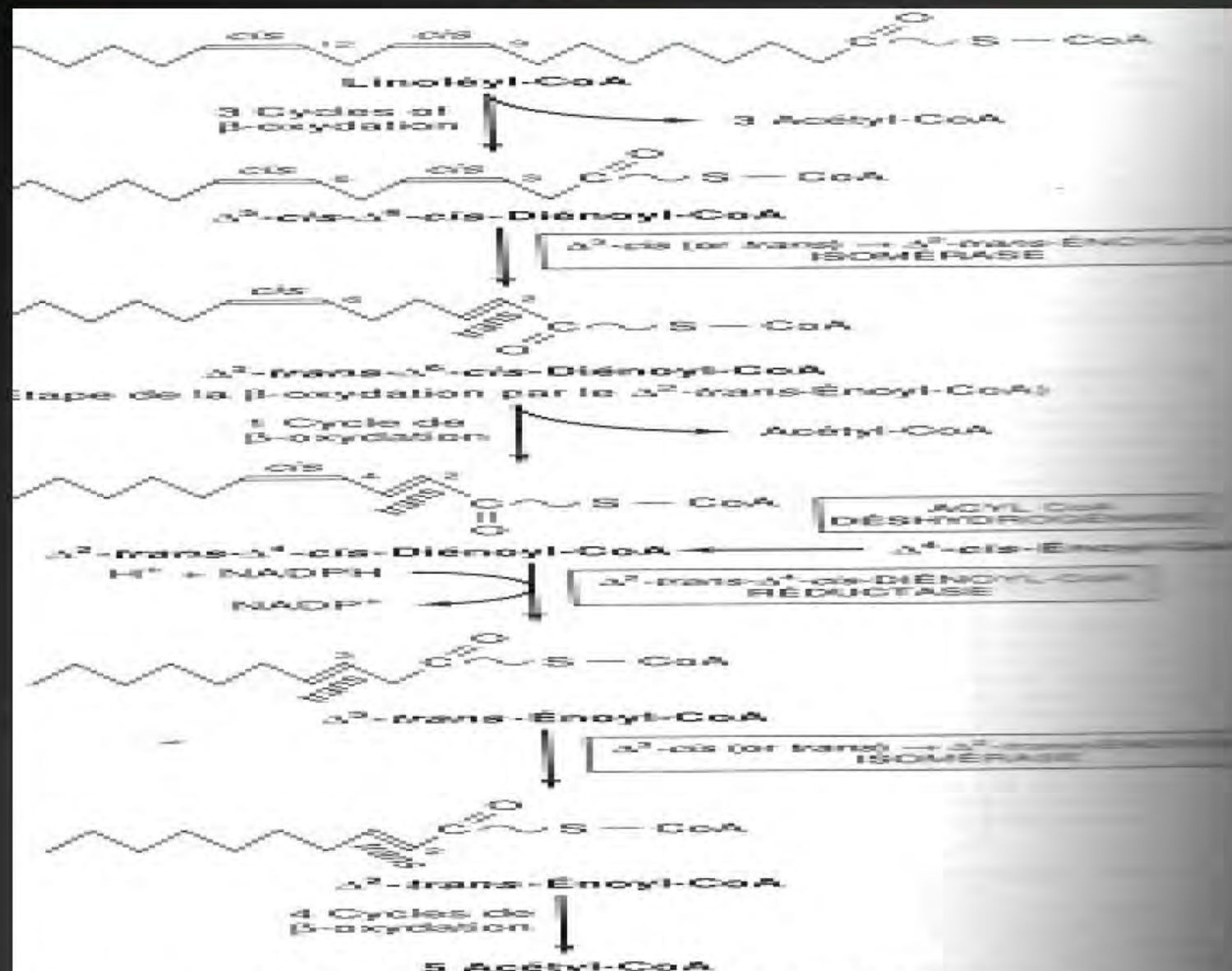


Figure 24-2 : Vue d'ensemble de la  $\beta$ -oxydation des acides gras.







**Figure 24-4 :** Séquence des réactions dans l'oxydation des acides gras insaturés, comme l'acide linoléique. Les acides gras insaturés forment le  $\Delta^2$ -cis-Enoyl-CoA, entrent dans la voie de l'oxydation à l'endroit indiqué dans ce schéma. Le NADPH nécessaire pour la réduction du  $\Delta^2$ -trans-Enoyl-CoA est fourni par des mitochondries telles que la glutamate déshydrogénase et la NADPH déshydrogénase.

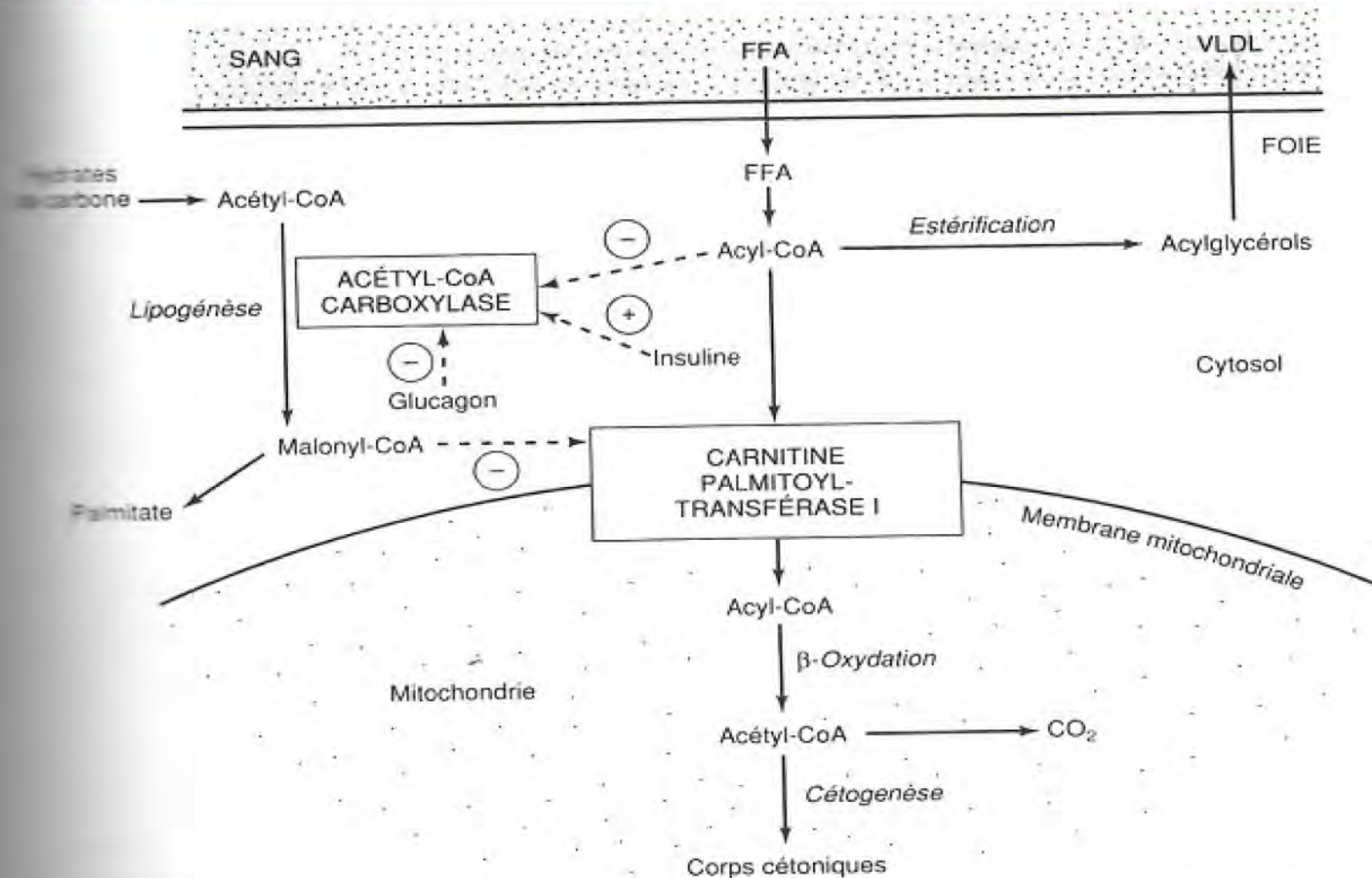


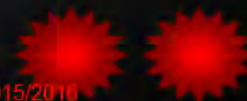
Figure 14-18. Régulation de l'oxydation des acides gras à longue chaîne dans le foie. (FFA, « free fatty acids » ou acides gras libres ; VLDL, « very low density lipoproteins » ou lipoprotéines de très faible densité). Des effets de régulation positifs (+) et négatifs (-) sont représentés par des lignes en pointillés, et les flux de substrats par des flèches en trait plein.





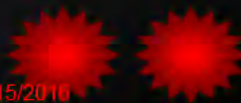
# Introduction

- Le cholestérol est un lipide amphipathique, présent dans les tissus et dans les lipoprotéines plasmatiques sous forme de cholestérol libre, ou combiné à un acide gras à longue chaîne sous la forme d'ester de cholestérol , c'est aussi un constituant structural essentiel des membranes .



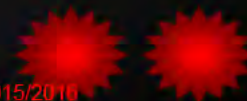


- Il est synthétisé dans plusieurs tissus à partir d'acétyl-CoA et finalement éliminé de l'organisme dans la bile sous forme de cholestérol ou de sels biliaires. Le cholestérol est le précurseur de tous les autres stéroïdes dans l'organisme tels que les corticostéroïdes, les acides biliaires et la vitamine D. On le trouve donc dans les aliments d'origine animale comme le jaune d'œuf, la viande, le foie et le cerveau.



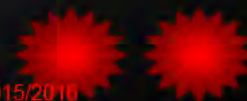
# Structure du cholestérol

- Le cholestérol est le précurseur d'un grand nombre de stéroïdes, des acides biliaires, les hormones des corticosurrénales, les hormones sexuelles, les vitamines D, les glucosides cardiotoniques, les sitostérols des plantes, les alcaloïdes.
- Les stéroïdes possèdent tous un noyau cyclique ressemblant à celui du phénanthrène (cycle A,B,C) auquel est attaché un cycle cyclopentane ( cycle D).

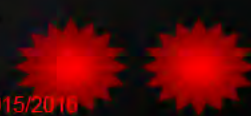




- Si le composé possède un ou plusieurs groupements hydroxyle et aucun groupement carbonyle ou carboxyle, il s'agit d'un stérol et son nom se termine par –ol.
- Chacun des cycles à six carbones du noyau stéroïde peut exister sous deux conformations tridimensionnelles, la forme « chaise » ou la forme « bateau ».

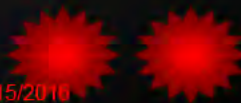


- Dans les stéroïdes naturels, presque tous les cycles prennent la forme « chaise », qui est la conformation la plus stable. Les cycles peuvent être en position cis ou trans, les uns par rapport aux autres.
- **L'ergostérol** : est un précurseur important de la vitamine D. Il se trouve dans les plantes et les levures.
- **Le coprostérol** : il est présent dans les matières fécales comme le produit de la réduction de la double liaison entre les atomes de carbone 5 et 6 du cholestérol par les bactéries intestinales.

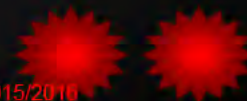




- **Les polyprénoides** : ces composés sont synthétisés à partir d'unités isopréniques à cinq carbones . ils ne sont pas des stéroïdes .Ils comprennent l'**ubiquinone** , un constituant de la chaine respiratoire dans les mitochondries et le **dolichol** ,un alcool à longue chaine participant à la synthèse de glycoprotéines.
- Les vitamines liposolubles A,D,E,K et provitamine A sont des composés **isoprénoides** dérivés des plantes.



- **Le cholestérol** : il est répandu dans toutes les cellules de l'organisme et dans celles du tissu nerveux .principal constituant de la membrane plasmique et des lipoprotéines du plasma. Présent dans les graisses animales ,mais pas dans les graisses végétales.
- Il est souvent sous la forme de **cholestéryl ester** ,où le groupement hydroxyle est estérifié avec un acide gras à longue chaîne.





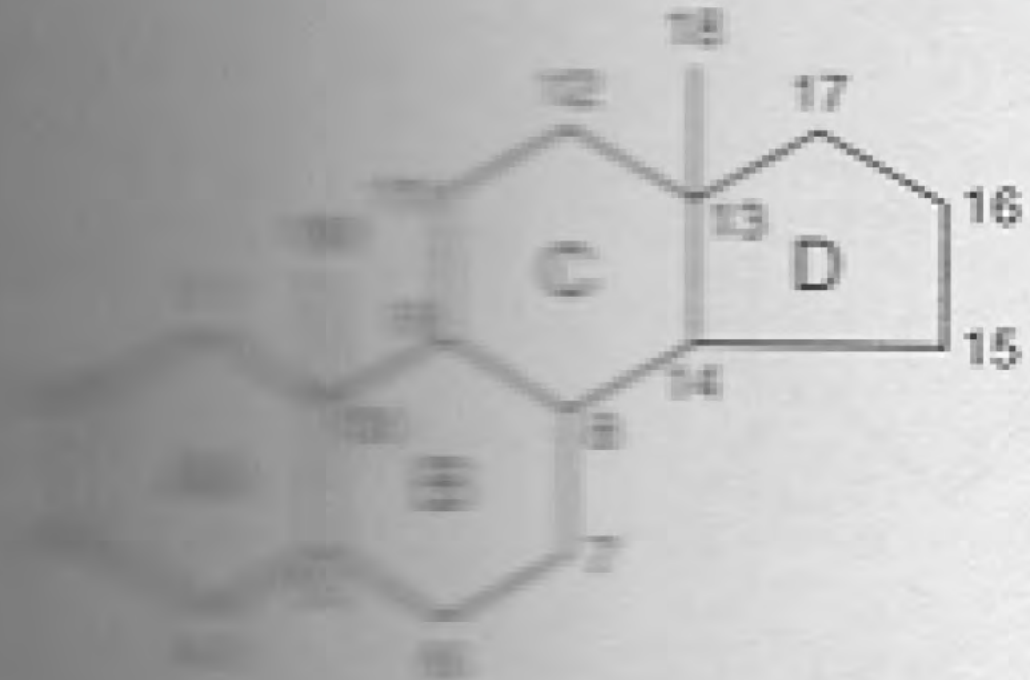
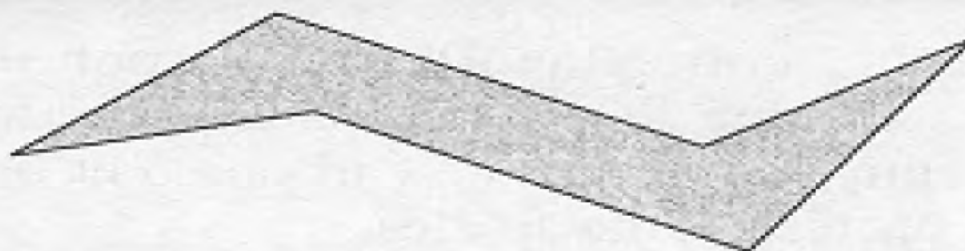


Figure 16-21 Le noyau stéroïde.



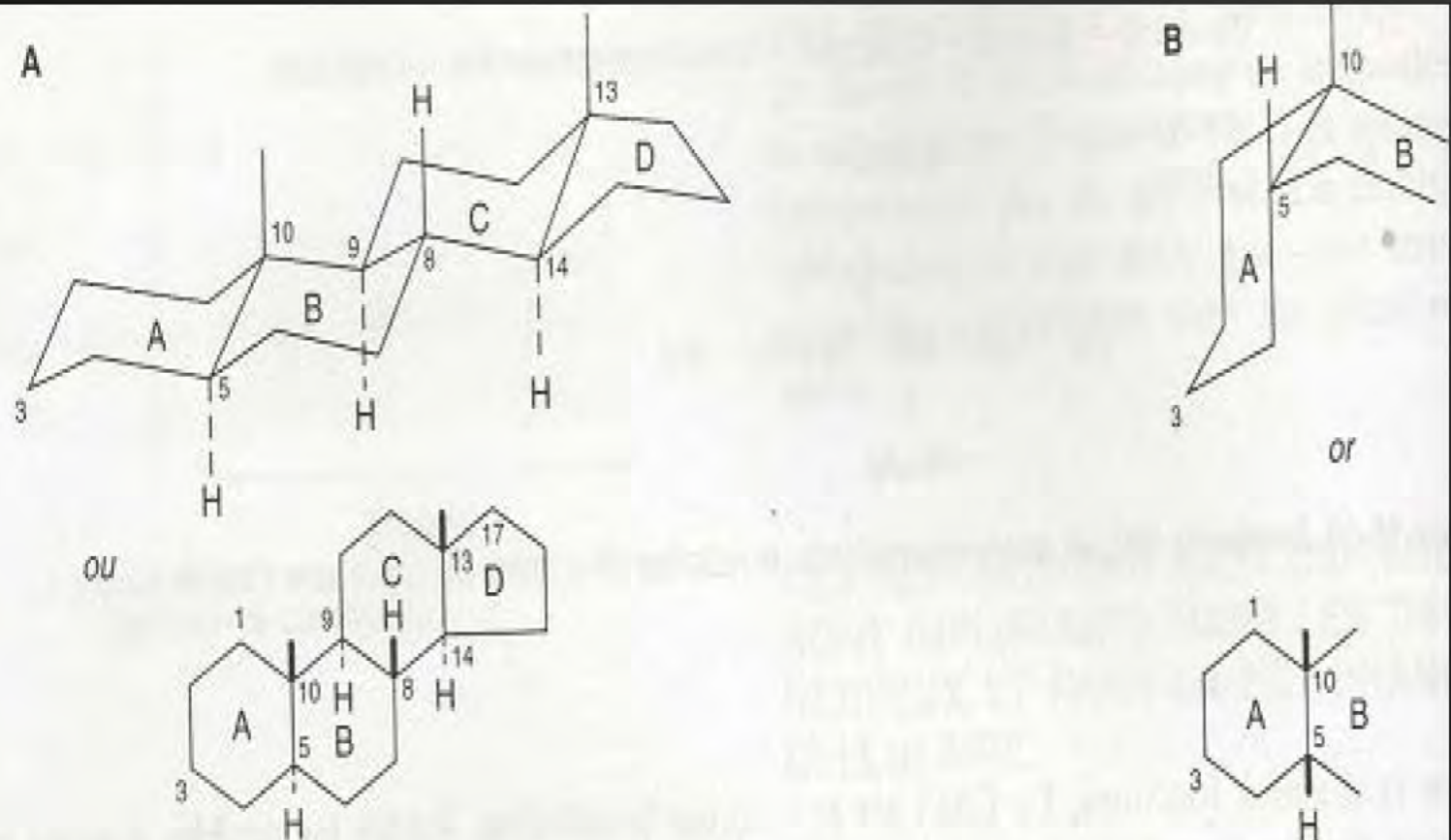
Forme « chaise »



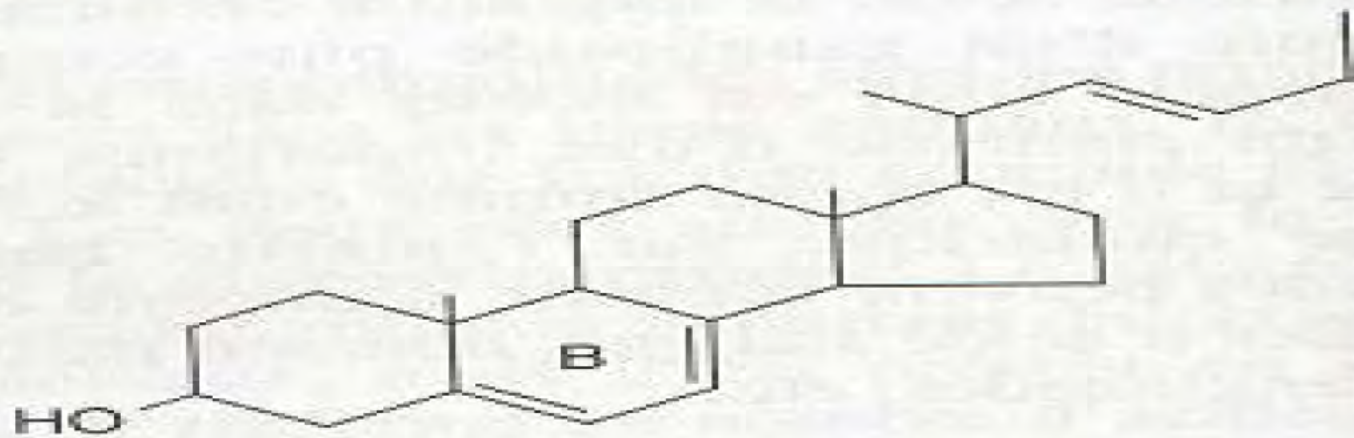
Forme « bateau »

**Figure 16-21.** Conformations des stéréo-isomères du noyau stéroïde.

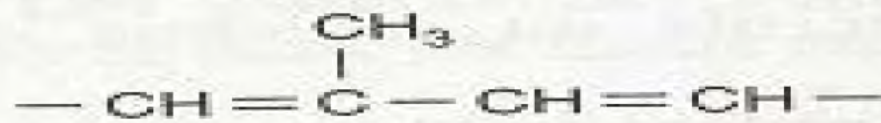




**Figure 16-22.** Schéma général du noyau stéroïde. En (A), configuration entièrement *trans* entre les différents cycles adjacents. En (B) la *cis* entre les cycles A et B.



**Figure 16-24. Ergostérol.**



**Figure 16-25. Unité isoprénique**



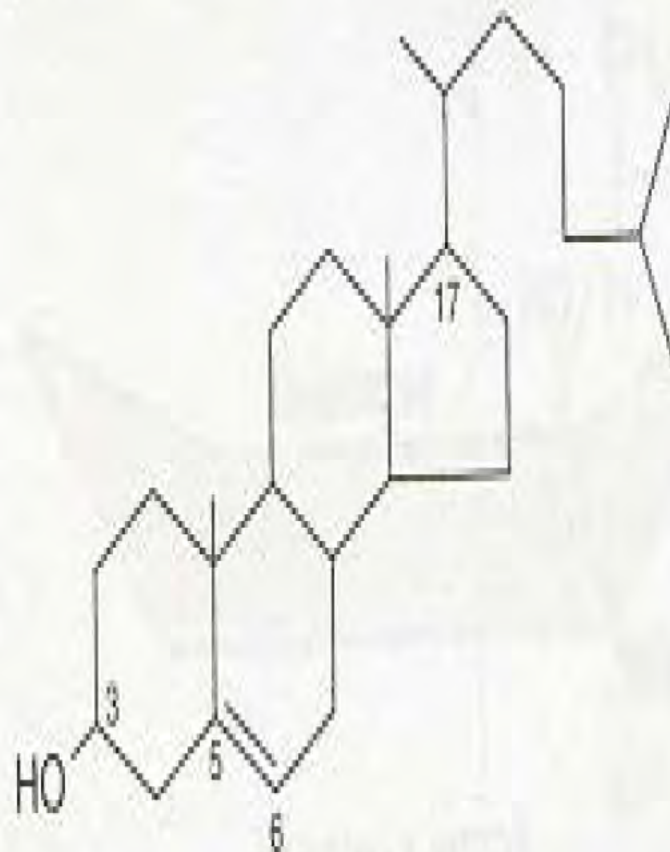


Figure 16-23. Cholestérol, 3-hydroxy-5,6-cholestène

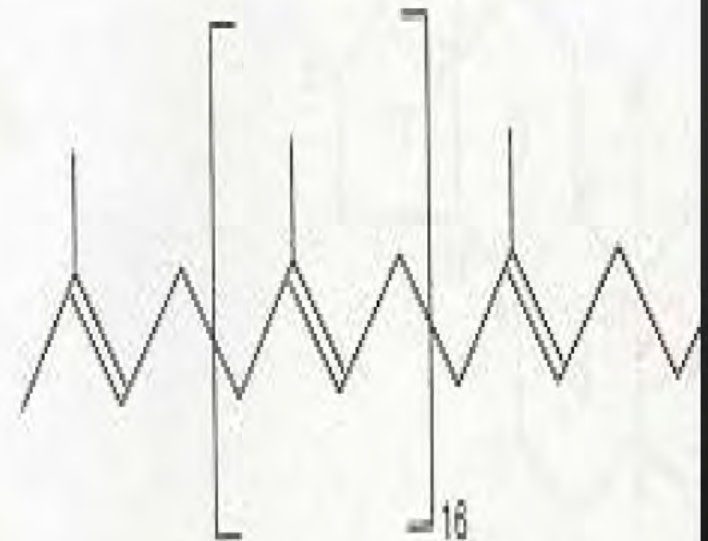


Figure 16-26. Dolichol- un alcool

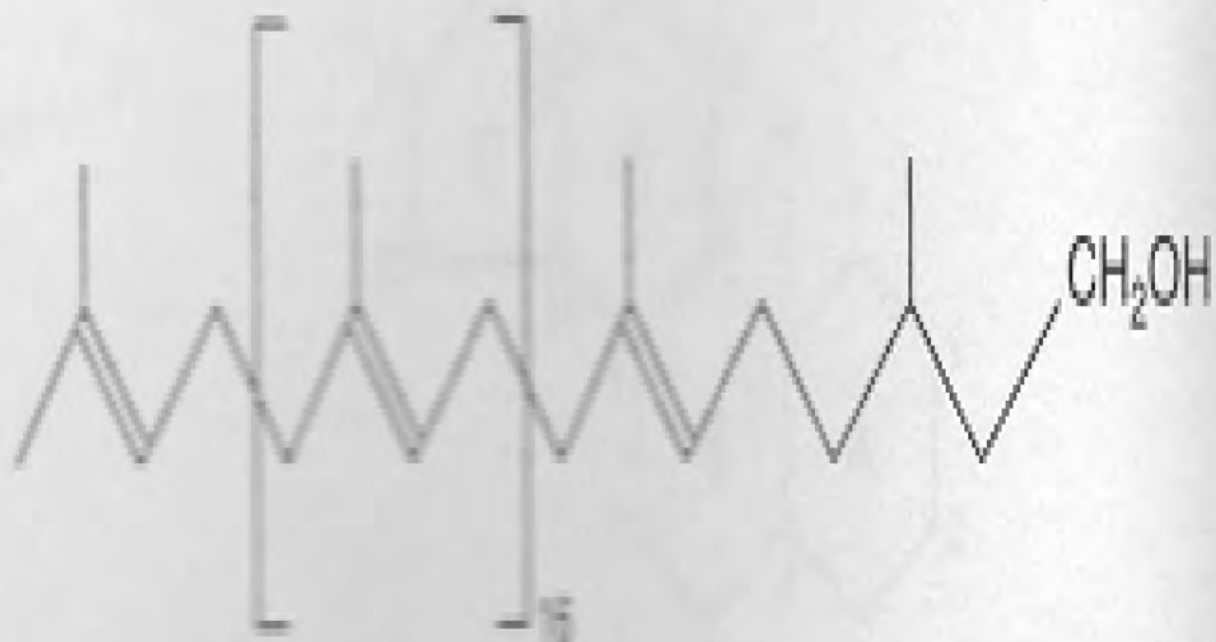
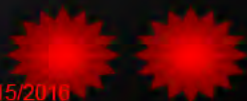


Figure 16-26. Dolichol- un alcool en  $\text{C}_{95}$ .

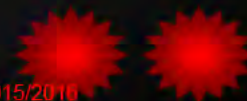


# Métabolisme du cholestérol



## Vue d'ensemble :

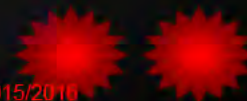
- Les lipoprotéines transportent le cholestérol libre dans la circulation où il s'équilibre rapidement avec le cholestérol des autres lipoprotéines et des membranes. L'ester de cholestérol est la forme de stockage du cholestérol trouvée dans la plupart des tissus.
- Il est véhiculé par le cœur hydrophobe de lipoprotéines. Les LDL servent d'intermédiaire dans l'incorporation du cholestérol et des esters de cholestérol dans plusieurs tissus. Le cholestérol libre est éliminé des tissus par les HDL et transporté au foie pour y être transformé en acides biliaires, processus appelé : transport inverse du cholestérol.



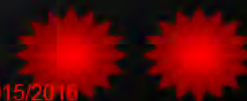


# Biosynthèse du cholestérol

- Plus de 50% du cholestérol de l'organisme sont produits par synthèse (à peu près 700 mg/jour) et le reste est fourni par la ration alimentaire moyenne. Chez l'homme, le foie synthétise environ 10% du cholestérol total et les intestins 10%, les cellules nucléées peuvent aussi synthétiser le cholestérol dans la fraction microsomale (réticulum endoplasmique) et cytosolique.
- La biosynthèse du cholestérol se fait en cinq étapes :

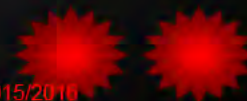


- 1)-formation à partir de l'acétyl-CoA d'un composé de six atomes de carbone : le mévalonate.
- Deux molécules d'acétyl –CoA se condensent pour former l'acétoacétyl-CoA, réaction catalysée par l'enzyme cytosolique, la thiolase.
- L'acétoacétyl-CoA se condense avec une autre molécule d'acétyl-CoA pour donner le 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl-CoA (HMG-CoA), réaction catalysée par l'enzyme HMG-CoA synthase.

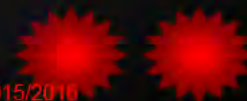




- HMG-CoA est transformé en mévalonate par une réduction en deux étapes en présence de NADPH et de l'enzyme microsomale HMG-CoA réductase.
- Remarque : dans le foie l'acétoacétate formé dans la mitochondrie lors de la cétogenèse diffuse dans le cytoplasme et peut être activé en présence d'ATP et de CoA en acétoacétyl-CoA, réaction catalysée par l'enzyme acétoacétyl-CoA synthétase.

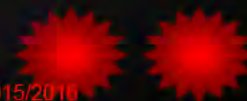


- 2)- formation des unités isopréniques à partir de mévalonate par perte de  $\text{CO}_2$ .
- Le mévalonate est d'abord phosphorylé par l'ATP en intermédiaires phosphorylés actifs.
- Après décarboxylation, l'unité isoprénique est transformée en isopentényl-pyrophosphate.
- 3)-six unités isopréniques se condensent pour former le squalène.
- Deux molécules d'isopentényl-pyrophosphate se condensent pour former un intermédiaire métabolique à 10 atomes de carbones : le géranyl pyrophosphate.



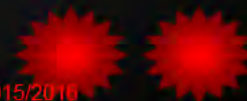


- Le géranyl pyrophosphate se condense avec la 3<sup>ème</sup> molécule d'isopentényl-pyrophosphate pour donner le composé farnésyl pyrophosphate.
- Deux molécules de farnésyl pyrophosphate se condensent, puis subissent une réduction en présence du coenzyme NADPH pour former le composé : « squalène ».
- 4)-cyclisation du squalène pour donner le lanostérol.
- Le squalène est transformé en 2,3-époxy squalène par l'enzyme la squalène époxydase.
- La cyclisation est catalysée par l'enzyme lanostérol cyclase, pour donner le produit lanostérol.



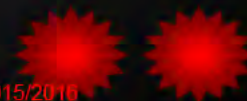


- 5)-le cholestérol est formé à partir du lanostérol.
- La dernière étape a lieu dans les membranes du réticulum endoplasmique.
- Le groupement méthyle fixé sur le C14 est oxydé en CO<sub>2</sub>, ensuite se produit la perte des deux groupements méthyle fixés sur le C4 du lanostérol.
- La migration de la double liaison entre C8 et C9 à la position C8 et C7 et le déplacement supplémentaire de la double liaison du cycle B entre C5 et C6 forme le produit desmostérol.
- Finalement le cholestérol est produit quand la double liaison de la chaîne latérale est réduite.



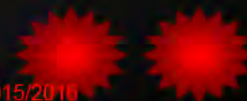


- Remarque : le farnésyl pyrophosphate donne dans d'autres voies de biosynthèse des polyisoprénoides (dolichol, ubiquinone).



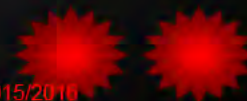
# Régulation de la synthèse du cholestérol

- La régulation de la synthèse du cholestérol s'exerce au début de la voie métabolique au niveau de l'étape catalysée par la HMG-CoA réductase.
- L'activité de la HMG-CoA réductase diminue à jeun, ce qui explique la synthèse réduite du cholestérol durant le jeune.
- L'enzyme HMG-CoA réductase hépatique est inhibée par le mévalonate, et le cholestérol.
- Le cholestérol agirait par répression au niveau transcriptionnel du gène de l'HMG-CoA réductase.

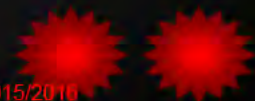




- La synthèse du cholestérol est aussi inhibée par les LDL-cholestérol capturées par les récepteurs des LDL.
- L'insuline augmente l'activité de la HMG-CoA réductase, alors que le glucagon la diminue. il existe à la fois des formes actives et inactives de cette enzyme qui peuvent être modifiées de façon réversible par des mécanismes de phosphorylation-déphosphorylation, certains peuvent dépendre de l'AMPc, et donc ils sont sensibles directement au glucagon.

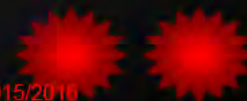


- Quand le régime alimentaire contient seulement 0.05% de cholestérol, le cholestérol est synthétisé par l'organisme. Lorsque la ration alimentaire contient 2% de cholestérol, la production endogène diminue (la synthèse hépatique est diminuée).
- Les chylomicrons remnants riches en cholestérol, capturés par le foie, inhibent la synthèse du cholestérol.
- Dans les tissus nombreux facteurs contrôlent l'équilibre du cholestérol :



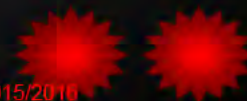


- -capture de lipoprotéines contenant du cholestérol par les récepteurs ,par exemple récepteur des LDL ( les LDL sont capturée par endocytose pour être dégradées ce qui implique l'hydrolyse des esters de cholestérol , le cholestérol est transféré dans la cellule , donc la synthèse du cholestérol est inhibée ).
- -incorporation dans les membranes cellulaires de cholestérol libre à partir de lipoprotéines riches en cholestérol.
- -efflux du cholestérol membranaire vers les lipoprotéines ayant un faible pourcentage en cholestérol, exemple les HDL.
- -utilisation du cholestérol pour la synthèse des hormones et des acides biliaires dans le foie.



# Transport du cholestérol

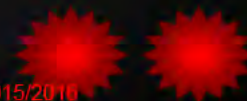
- La plus grande proportion du cholestérol se trouve sous forme estérifiée, elle est transportée par la lipoprotéine LDL dans le plasma.
- Les esters de cholestérol des aliments sont hydrolysés en cholestérol libre puis sont transportés dans l'intestin et se mélangent avec le cholestérol synthétisé dans les intestins. Finalement, ils sont incorporés dans les lipoprotéines chylomicrons.





# Synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol

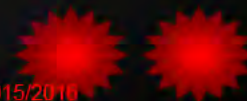
- Environ un gramme de cholestérol est éliminé du corps par jour. la moitié est excrétée dans les selles après conversion en acides biliaires, le reste est excrété sous forme de cholestérol.
- Les acides biliaires primaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol , ce sont l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique .
- Une grande proportion des acides biliaires excrétée dans la bile , est réabsorbée dans la circulation porte , capturée par le foie , et réexcrétée dans la bile . Ceci est connu sous le nom de circulation entéro-hépatique.





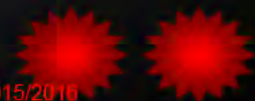
## Résumé

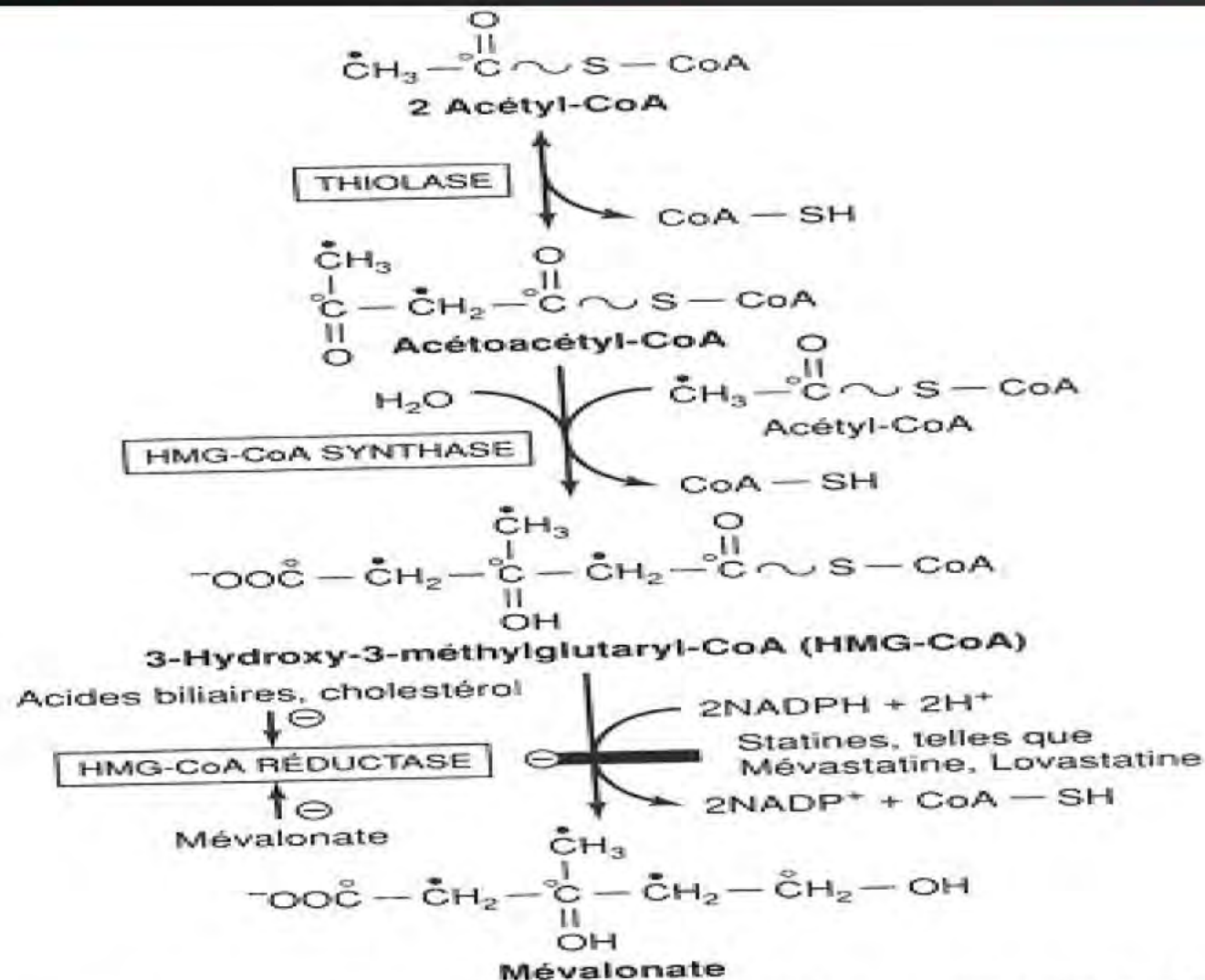
- Le cholestérol est le précurseur de tous les autres stéroïdes de l'organisme tels que les corticostéroïdes, les acides biliaires et la vitamine D. c'est un lipide amphiphile important, ce qui lui permet de jouer un rôle structural dans les membranes et dans la couche externe des lipoprotéines.
- Dans l'organisme, le cholestérol est synthétisé entièrement à partir d'acétyl-CoA via une voie de biosynthèse complexe.





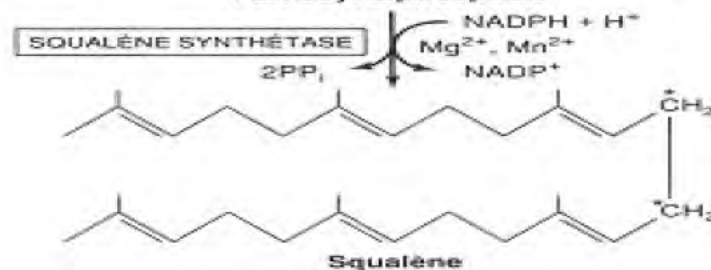
- L'excès de cholestérol hépatique est excrété par la bile sous forme de cholestérol ou de sels biliaires. Une grande proportion des sels biliaires est absorbée dans la circulation porte et retourne au foie par la circulation entéro-hépatique.

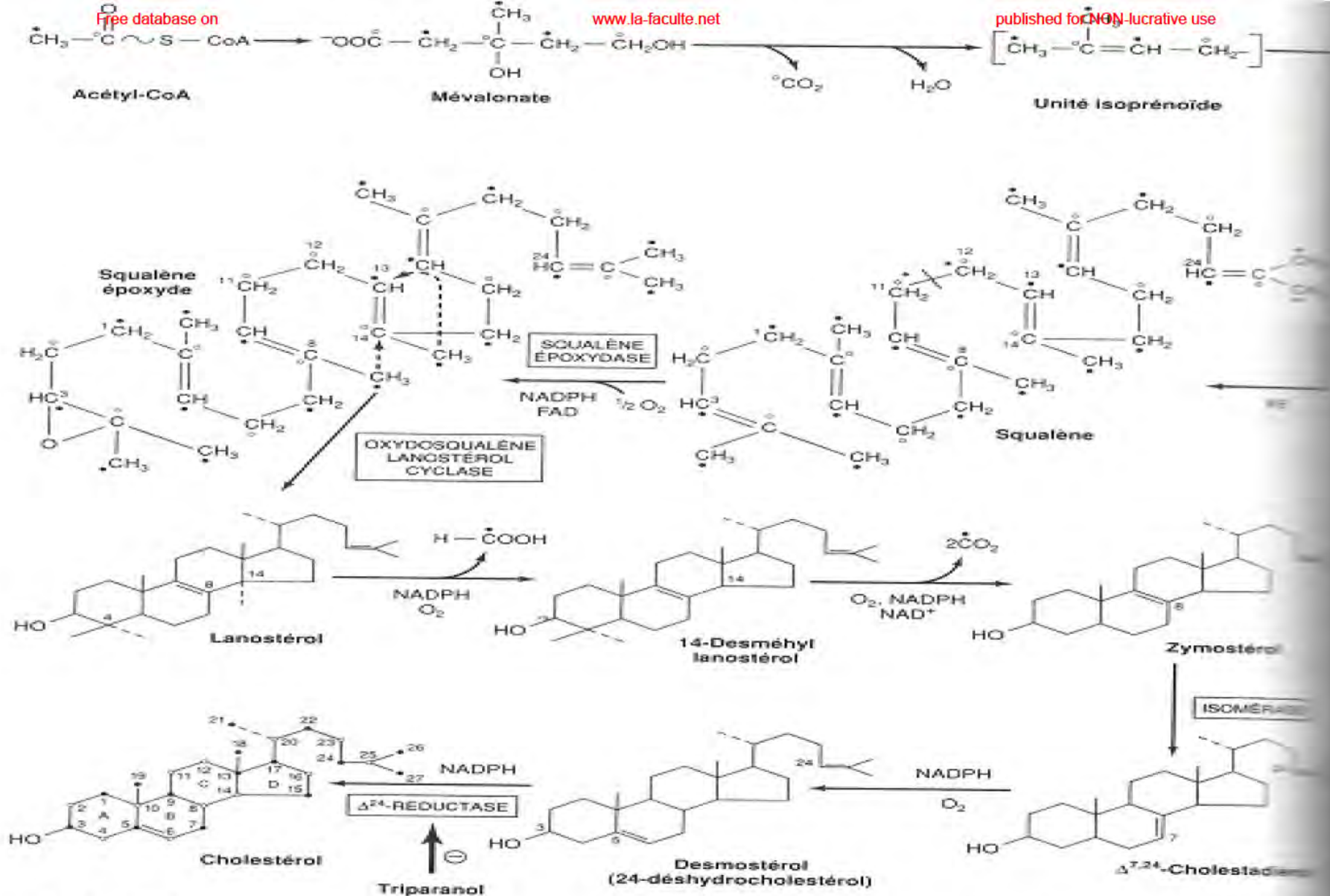




**Figure 28-1.** Biosynthèse du mévalonate. (HMG, 3-hydroxy-3-méthylglutaryl). La synthèse de l'HMG-CoA réductase est inhibée par les métabolites fongiques tels la mévastatine (compactine), la lovastatine (mévinoline), la provastatine et la simvastatine. Les cercles ouverts et fermés indiquent le devenir de chacun des atomes du résidu acétyle de l'acétyl-CoA.

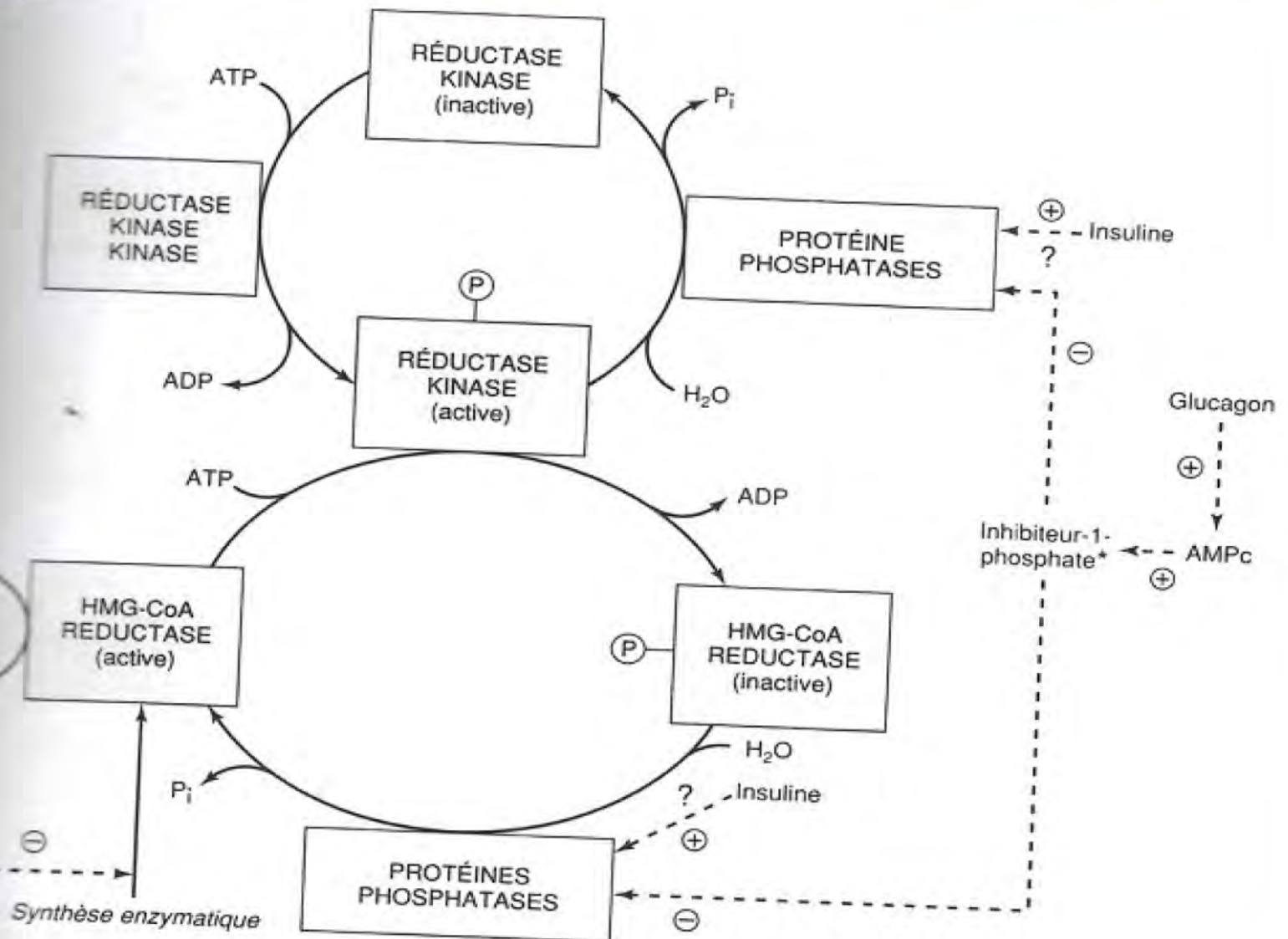






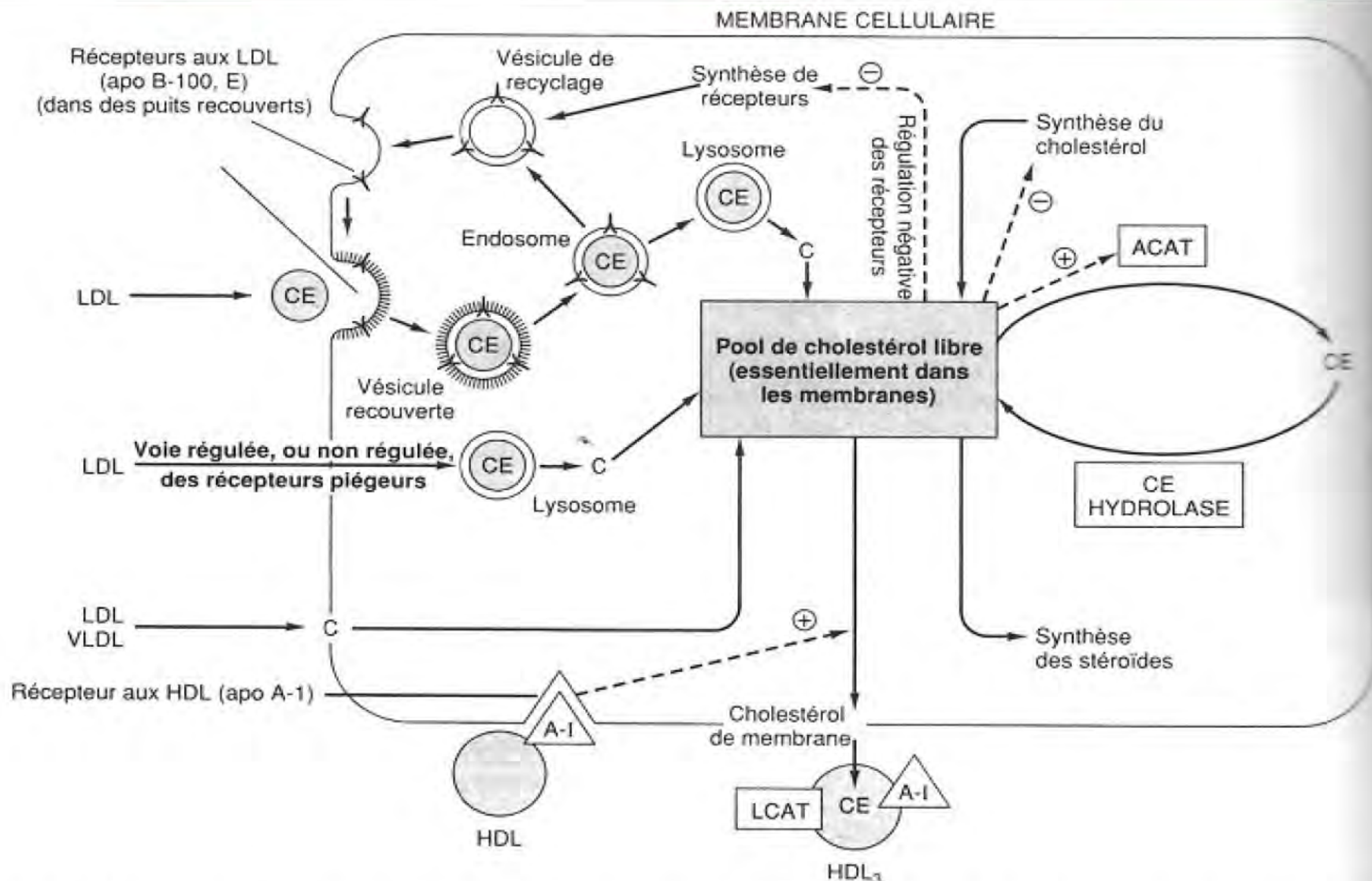
**Figure 28-3. Biosynthèse du cholestérol.** La numérotation des diverses positions est la même que celle du noyau des stéroïdes. Les cercles pleins indiquent le devenir de chacun des carbones du groupement acétyle de l'acétyl-CoA. Les astérisques se rapportent au marquage du squalène (Figure 28-2).





Mécanismes possibles de régulation de la synthèse du cholestérol par l'HMG-CoA réductase. L'insuline joue un rôle dominant par rapport à

Glucagon. Voir Figure 20-6.



**Figure 28-5.** Facteurs influençant l'équilibre du cholestérol au niveau cellulaire. Le transport inverse du cholestérol peut être amorcé par la fixation des HDL à un récepteur des HDL (apo A-I), ce qui, via la protéine kinase C (Chapitre 44), stimule le transfert du cholestérol à la membrane plasmique (C, cholestérol; CE, ester de cholestérol; ACAT, acyl-CoA:cholestérol acyltransférase; LCAT, lécitine:cholestérol acyltransférase; A-I, apoprotéine A-I; LDL, lipoprotéine de faible densité; VLDL, lipoprotéine de très faible densité). Les LDL et HDL ne sont pas représentées à l'échelle.



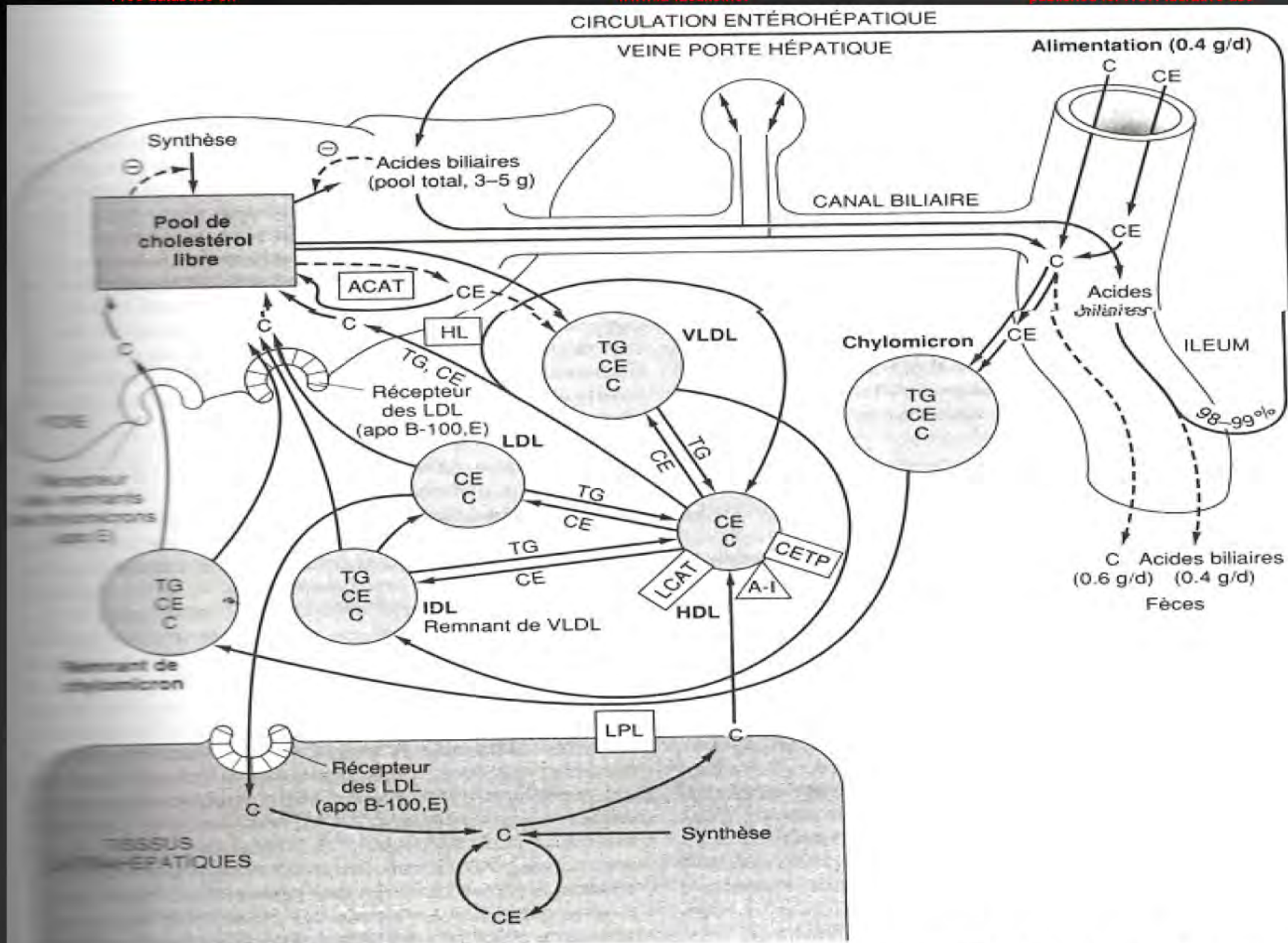


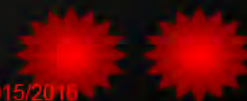
Figure 3-46 Transport du cholestérol entre les tissus chez l'Homme. (C, cholestérol libre ; CE, cholestérol estérifié ; TG, triacylglycérol ; VLDL, lipoprotéine de très faible densité ; LDL, lipoprotéine de faible densité ; HDL, lipoprotéine de densité élevée ; ACAT, acyl-CoA:cholesterol acyltransferase ; IDL, lipoprotéine de densité intermédiaire ; LPL, lipoprotein lipase ; CETP, protéine de transfert des esters de cholestérol ; A-I, apolipoprotéine A-I).



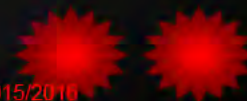


# Introduction

- Dans certaines conditions métaboliques associées à une vitesse élevée d'oxydation des acides gras ,le foie produit des quantité importantes d'**acétoacétate** et de D(-)-3-hydroxybutyrate (  **$\beta$ -hydroxybutyrate** ).
- L'acétoacétate subit en continue une décarboxylation spontanée pour conduire à la formation d'**acétone**.  
**Acétone,  $\beta$ -hydroxybutyrate, acétoacétate** sont connus sous le nom générique de **corps cétoniques** ou **cétones**.



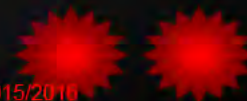
- Acétoacétate  $\longrightarrow$   $\beta$ -hydroxybutyrate
- les deux composés sont inter convertis par l'enzyme mitochondriale la D(-)-3-hydroxybutyrate déshydrogénase, qui nécessite pour son activité le coenzyme NADH, H<sup>+</sup>.
- Chez l'homme, la perte des corps cétoniques se fait par les urines.
- Les tissus extra-hépatiques utilisent les corps cétoniques comme substrats respiratoires.



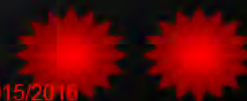


# Les réactions de la cétogénèse dans le foie

- Les enzymes responsables de la formation de corps cétoniques sont associées principalement à la mitochondrie.
- 1) Deux molécules d'acétyl-CoA se condensent pour former l'acétoacétyl-CoA (substrat de départ pour la cétogénèse).
  - 2) Une molécule d'acétoacétyl-CoA se condense avec une molécule d'acétyl CoA pour former le 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA). La réaction est catalysée par l'enzyme 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA synthase.



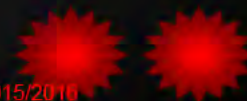
- Une molécule d'acétyl-CoA est libérée à partir du HMG-CoA, il reste de l'acétoacétate. La réaction est catalysée par l'enzyme 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA lyase.
- Acétoacétate est en équilibre avec le  $\beta$ -hydroxybutyrate (enzyme = D(-)-3-hydroxybutyrate déshydrogénase).
- Quand la quantité des corps cétoniques augmente dans le sang, et que ces composés sont retrouvés dans l'urine, on parle de **cétose**.





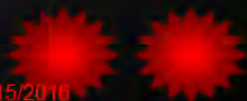
# Utilisation des corps cétoniques

- Dans les tissus extra-hépatiques, les corps cétoniques sont oxydés en fonction de leur concentration dans le sang.
- Les réactions d'oxydation des corps cétoniques :  
1-Activation de l'acétoacétate en acétoacétyl-CoA.  
$$\text{Acétoacétate} + \text{succinyl-CoA} \longrightarrow \text{acétoacétyl-CoA} + \text{succinate}$$
- L'enzyme qui catalyse la réaction est succinyl-CoA-acétoacétate CoA transférase.



2-L'acétoacétyl-CoA est scindé en acétyl-CoA. La réaction est catalysée par l'enzyme la **thiolase**.

3-L'acétyl –CoA est oxydé dans le cycle de l'acide citrique.



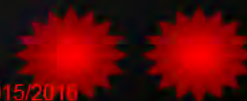


# Régulation de la cétoгенèse

- Les acides gras libres résultant de la lipolyse dans le tissu adipeux, servent à la synthèse des corps cétoniques dans le foie. Ainsi les facteurs régulant la mobilisation des acides gras libres à partir des tissus adipeux sont importants pour le contrôle de la cétoгенèse.
- L'activité de la carnitine palmitoyl transférase I régule l'entrée des groupements acyls à longue chaîne dans la mitochondrie avant la  $\beta$ -oxydation. . L'activité de cette enzyme est inhibée par le malonyl-CoA formé au cours de l'alimentation. Dans ces conditions les acides gras libres entrent dans la cellule hépatique en faible quantité et ils sont estérifiés en acylglycérols.



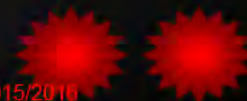
- Lorsque l'enzyme est active, les acides gras libres vont subir la  $\beta$ -oxydation pour former l'acétyl-CoA. l'acétyl-CoA formé est oxydé dans le cycle de l'acide citrique ou entre dans la voie de la cétogenèse pour donner des corps cétoniques. Il est possible qu'il y est un détournement de la voie d'oxydation des acides gras en  $\text{CO}_2$  vers celle de la cétogenèse. l'explication avancée est une diminution de la concentration en oxaloacétate dans la mitochondrie, ce qui affecte la capacité du cycle de l'acide citrique à métaboliser l'acétyl-CoA.





# Résumé

- Les corps cétoniques sont formés dans les mitochondries hépatiques quand la vitesse d'oxydation des acides gras est élevée. Ils sont des carburants importants dans les tissus extra-hépatiques.
- La cétoгенèse est régulée au niveau de trois étapes clés : le contrôle de la mobilisation des acides gras libres à partir du tissu adipeux, l'activité de la carnitine palmityltransférase I dans le foie, le partage de l'acétyl-CoA entre la voie de cétoгенèse et le cycle de l'acide citrique.
- La cétoсе est modérée lors du jeûne mais sévère dans le diabète sucré.



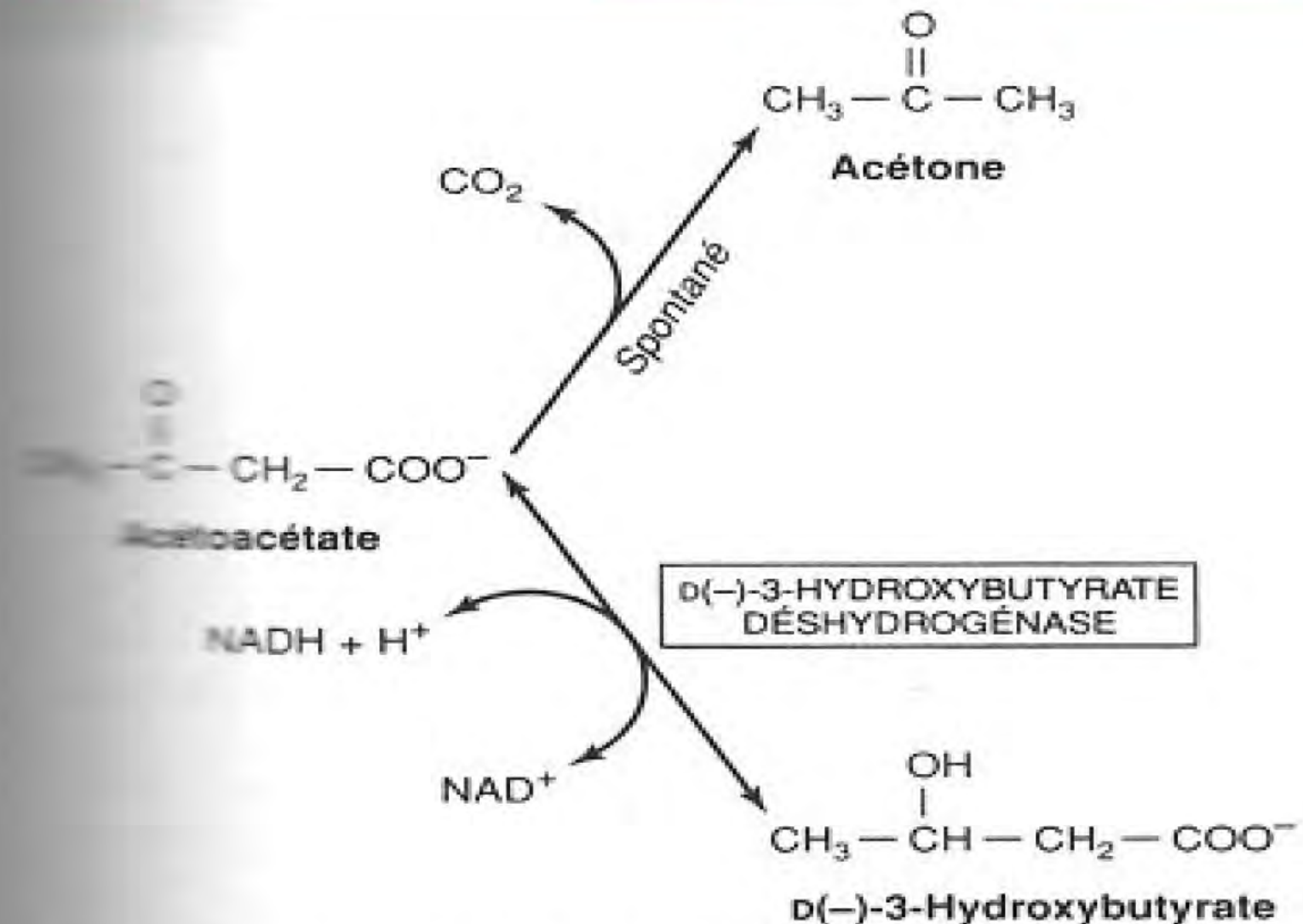


Figure 19-5. Interrelations entre les corps cétoniques. La D(-)3 hydroxybutyrate déshydrogénase est une enzyme mitochondriale.



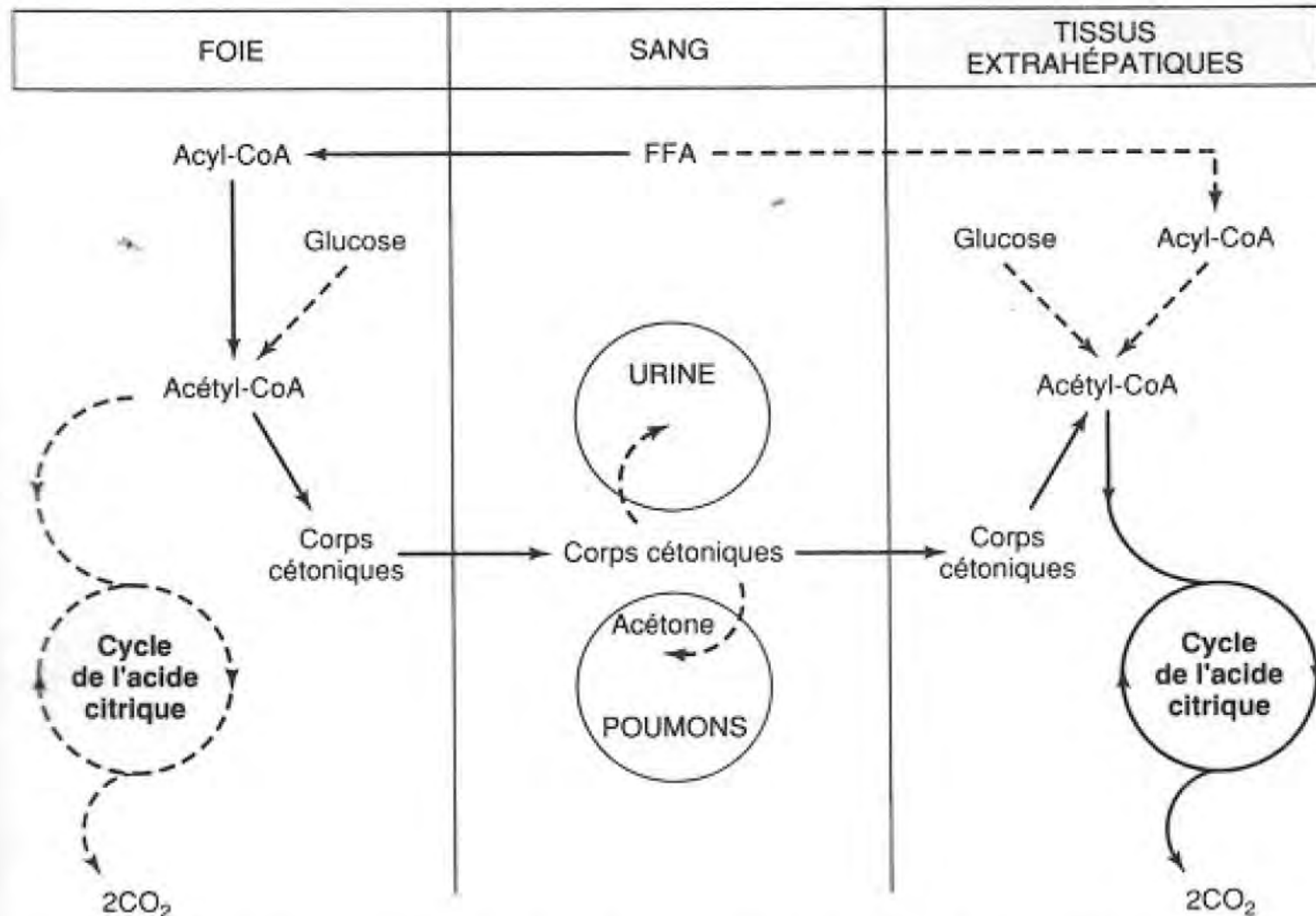


Figure 24-6 : Formation, utilisation et excrétion des corps cétoniques. (La voie principale est indiquée par des flèches pleines).

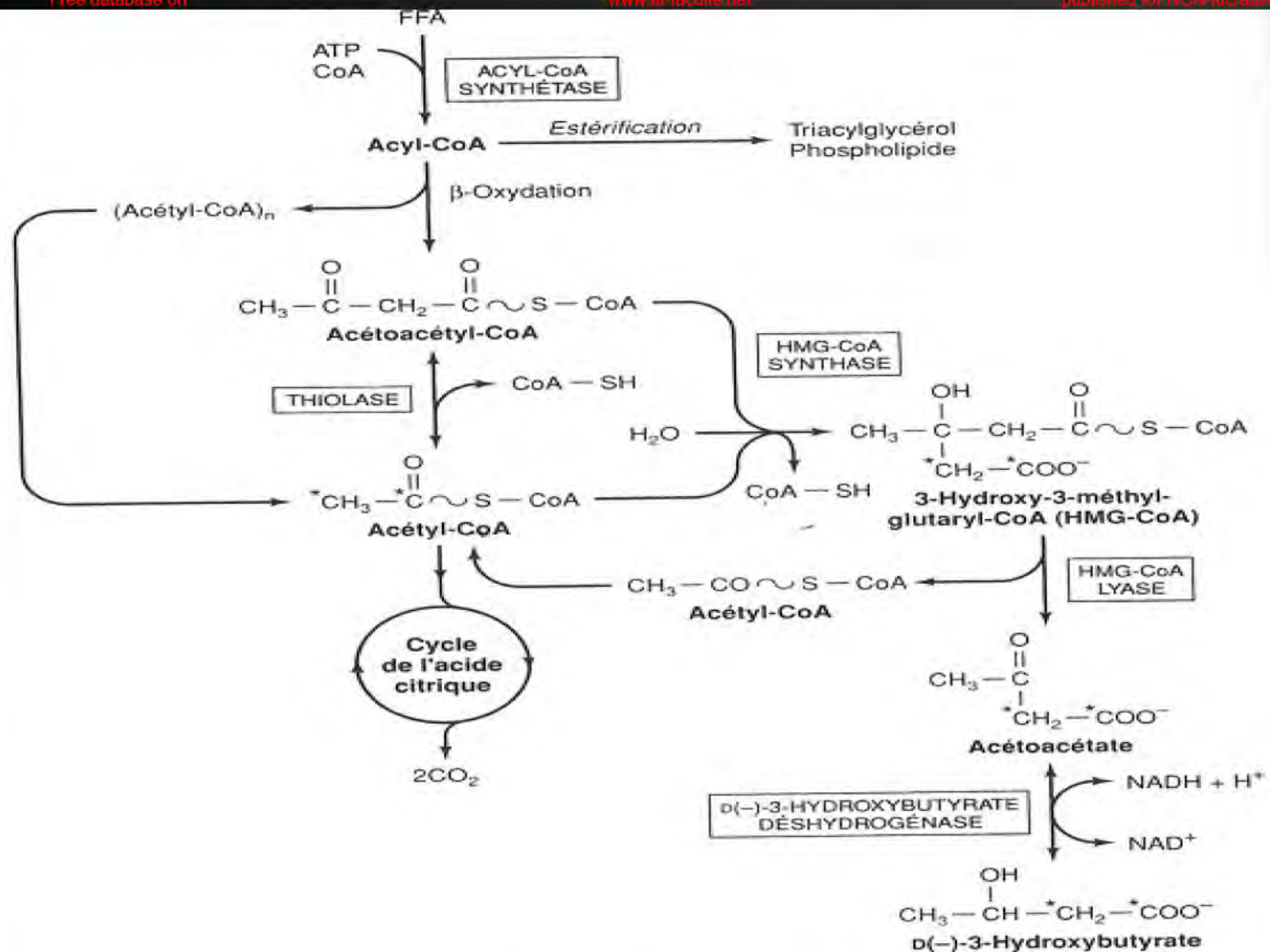


Figure 24-7. Voie de la cétogenèse dans le foie. (FFA, « free fatty acids » ou acides gras libres ; HMG, 3-hydroxy-3-méthylglutaryl)



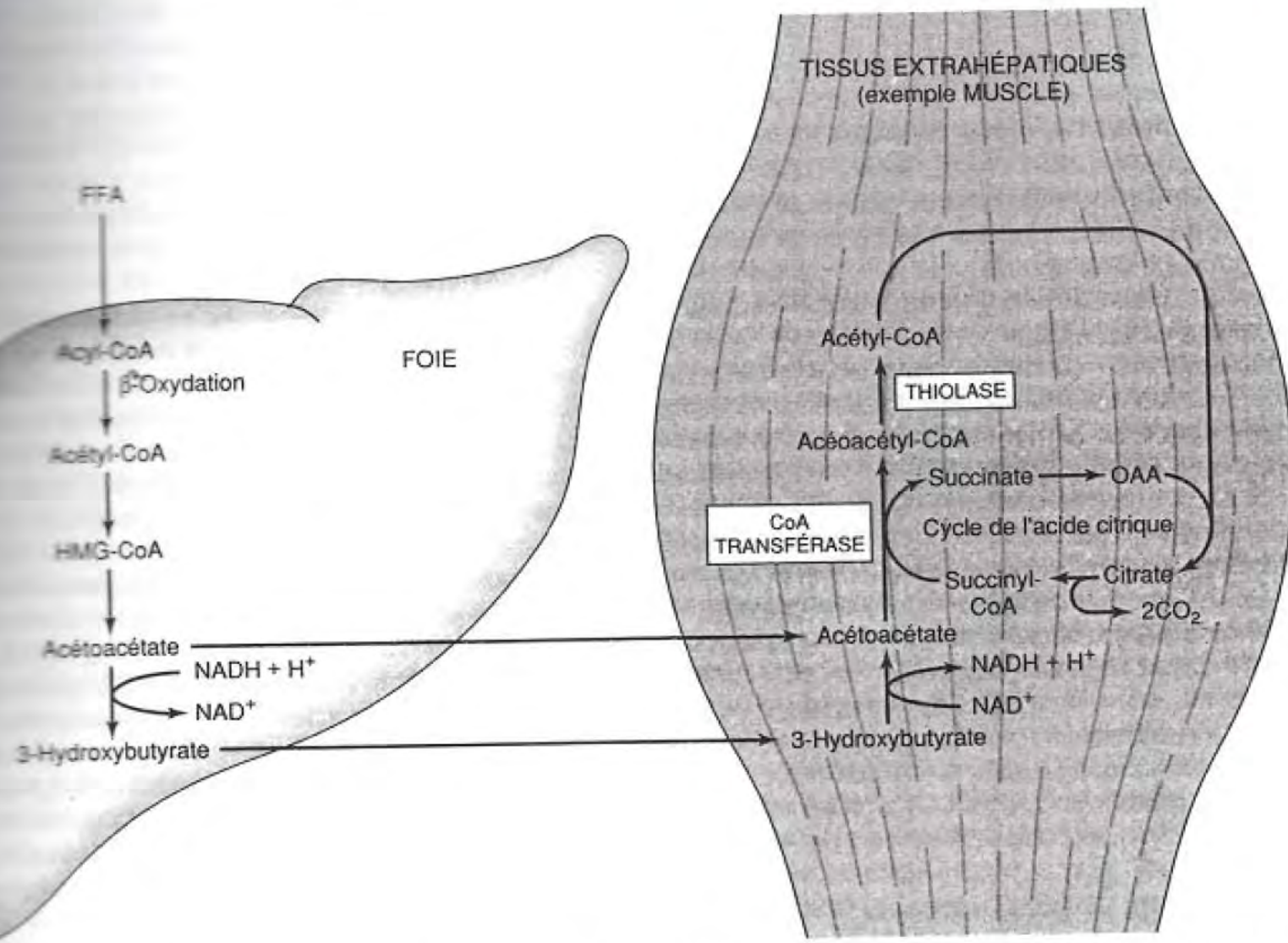
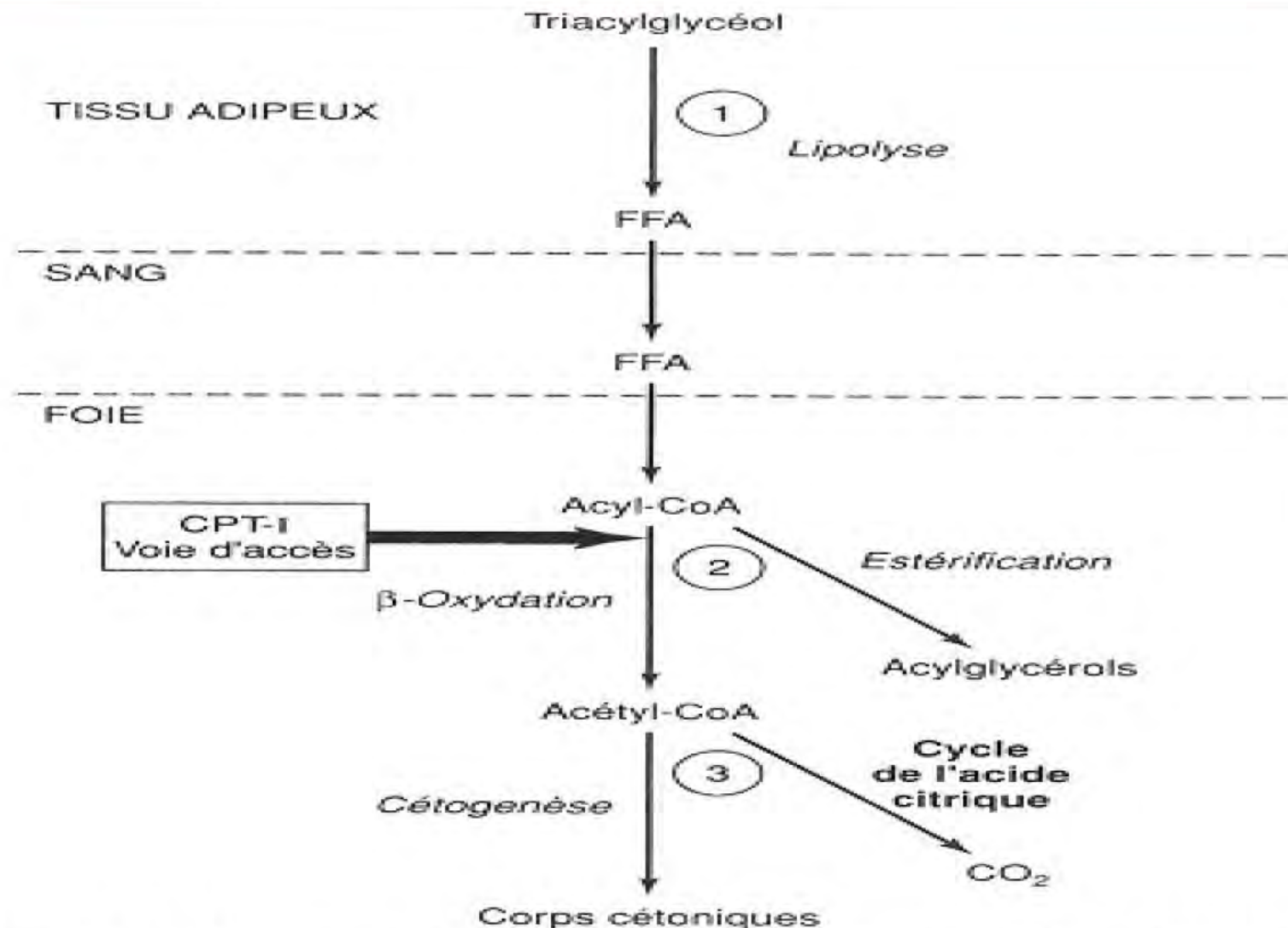


Figure 24-8. Transport des corps cétoniques à partir du foie et mécanisme de leur utilisation et de leur oxydation dans les tissus extrahépatiques.



**Figure 24-9 :** Régulation de la cétogénèse. Les voies (1) et (3) indiquent les trois étapes cruciales de la voie métabolique des acides gras libres (FFA) qui déterminent l'amplitude de la cétogénèse. (CPT-I, carnitine palmitoyltransférase-I).



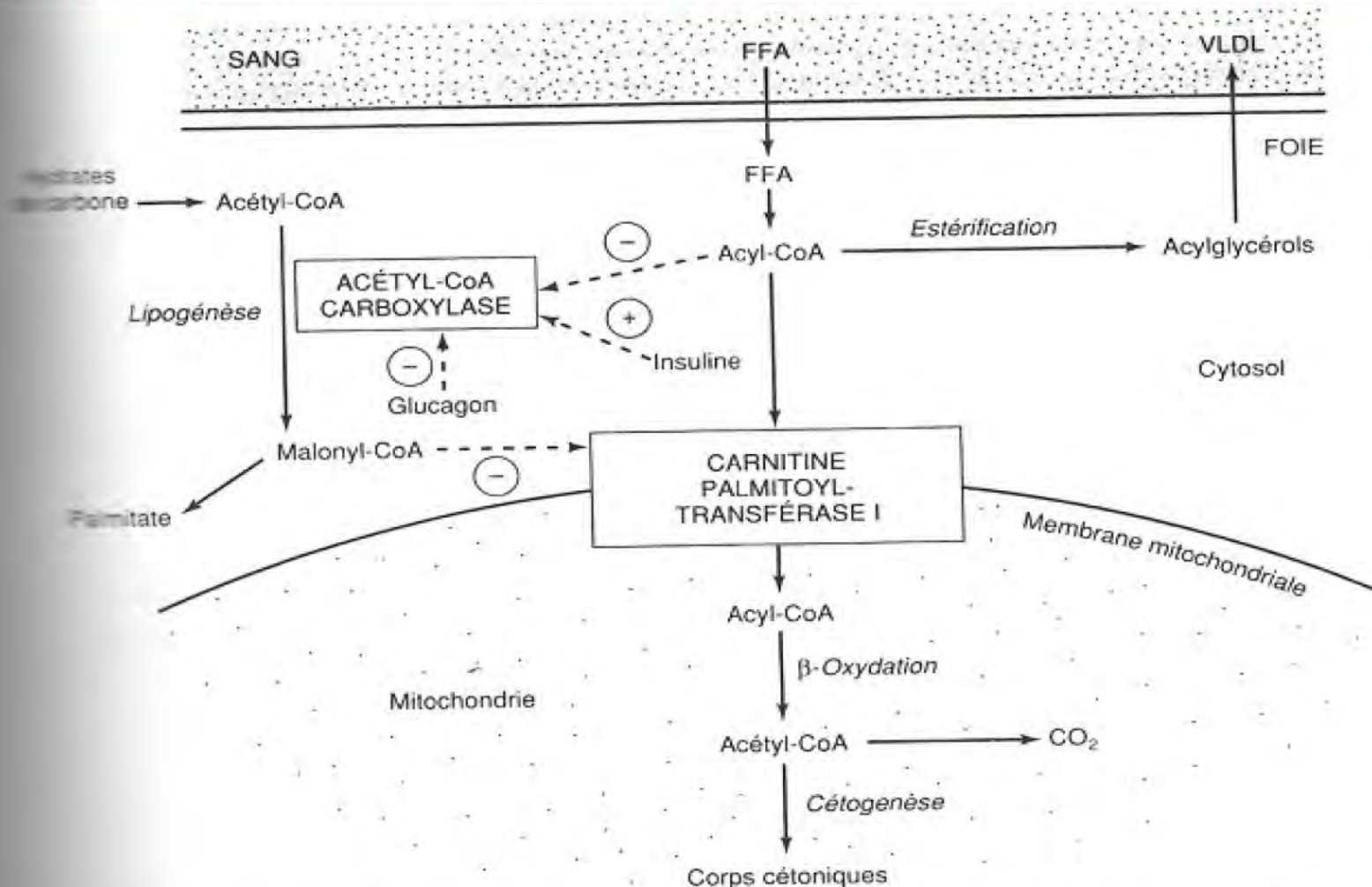
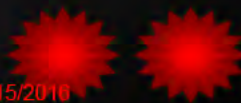


Figure 24-18. Régulation de l'oxydation des acides gras à longue chaîne dans le foie. (FFA, « free fatty acids » ou acides gras libres; VLDL, « very low density lipoproteins » ou lipoprotéines de très faible densité). Des effets de régulation positifs (+) et négatifs (-) sont représentés par des lignes en trait plein, et les flux de substrats par des flèches en trait plein.

## ASPECTS CLINIQUES

**Le déficit en carnitine palmitoyltransférase I héréditaire** qui affecte seulement le foie a pour conséquence une accumulation des acides gras réduits et une cétogénèse

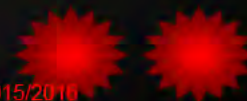
# Les lipides complexes





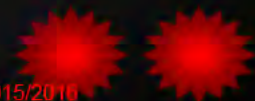
# Introduction

Les phospholipides sont les composants majoritaires de la membrane plasmique et des autres membranes de l'organisme humain . Les triacylglycérols représentent la forme la plus importante présents dans les dépôts de graisse et les aliments. Les glycérosphingolipides qui contiennent de la sphingosine et les résidus de sucres ainsi que des acides gras, représentent 5 à 10 % des constituants lipidiques de la membrane plasmique.



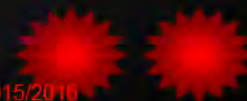
# Structure des phospholipides

- Les phospholipides comprennent les groupes de substances suivants : l'acide phosphatidique et les phosphatidylglycérols , la phosphatidylcholine , la phosphatidyléthanolamine , le phosphatidylinositol, la phosphatidylsérine , les lysophospholipides , les plasmalogènes et les sphingomyélines . tous des phosphoacylglycérols ( à part les sphingomyélines ne sont pas composés de glycérol) , ils sont dérivés de l'acide phosphatidique dans lesquels le phosphate forme une liaison ester avec le OH d'un alcool approprié .

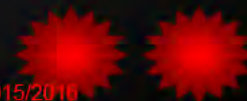




- **-La cardiolipine** est un lipide important des membranes mitochondriales , c'est un diphosphatidylglycérol .l'acide phosphatidique est d'abord précurseur du phosphatidyl glycérol qui, à son tour, donne naissance à la cardiolipine.
- **-phosphatidylcholine ( lécithine )** : phospholipide le plus abondant de la membrane cellulaire , ce sont des phosphoacylglycérols contenant de la choline.
- La choline est importante dans la transmission nerveuse et comme réserve de groupements méthyles labiles.

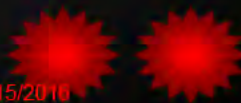


- Le dipalmitoyl-lécithine , est un agent tensioactif et constituant majeur du surfactant , empêche l'adhérence des surfaces internes des poumons due à la tension superficielle . lorsqu'il est absent des poumons d'enfants prématurés , il est responsable du syndrome de détresse respiratoire.
- **-La phosphatidyl éthanolamine ( céphaline )** : contient un phosphoacylglycérol et l'éthanolamine.
- **-La phosphatidylsérine** : se trouve dans la plupart des tissus , contient un phosphoacylglycérol et un acide aminé la sérine .

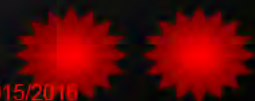




- **-lysophospholipides** : ce sont des phosphoacylglycérols contenant un seul radical acyle, exemple la lysolécithine .ce sont des intermédiaires dans le métabolisme des phosphoglycérols.
- **-les plasmalogènes** : ils représentent 10% des phospholipides du cerveau et du muscle. Ils ressemblent à la phosphatidyléthanolamine , mais possèdent une liaison éther sur le carbone sn-1 au lieu de la liaison ester dans les acylglycérols. Dans certains cas , la choline , sérine , inositol peuvent remplacer l'éthanolamine.

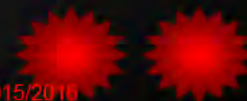


- **-les sphingomyélines** : elles sont présentes en grande quantité dans le cerveau et dans le tissu nerveux. Formés d'une molécule d'acide gras , une molécule d'acide phosphorique , une molécule de choline , et une molécule d'aminoalcool complexe la sphingosine , ils ne contiennent pas de glycérol. La combinaison d'un acide gras et d'une sphingosine donne une structure appelée céramide .



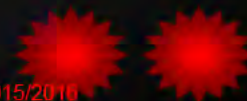


- Des phospholipides contenant de la thréonine comme acide aminé ont été isolés.
- **-phosphatidylinositol** : composé de phosphoacylglycérol et inositol.
- Le phosphatidylinositol -4,5-biphosphate est un important constituant des phospholipides membranaires de la cellule .Stimulé par une hormone, il se sépare en diacylglycérol et inositol triphosphate.



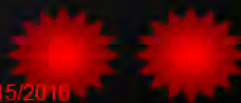
## Structure des glycolipides (glycosphingolipides)

- Très répandus dans les tissus de l'organisme, dans le tissu nerveux, dans le feuillet externe de la membrane plasmique , ils constituent la partie glucidique de la surface cellulaire .
- Ils renferment dans leurs molécules une fraction céramide et un ou plusieurs sucres, les plus simples sont le **galactosylcéramide** et le **glucosylcéramide**.
- Le céramide est formé par liaison d'un aminoalcool complexe, la sphingosine à un acide gras.
- La liaison entre les deux composés est une liaison amide.

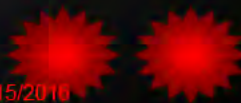




- Le galactosylcéramide est un glycosphingolipide important du cerveau, il renferme un nombre d'acides gras caractéristiques à 24 carbones (exemple : acide cérébronique).
- Le glycosylcéramide est un glycosphingolipide simple présent dans différents tissus, et en petites quantités dans le cerveau.
- Les cérébrosides sont des sphingoglycolipides dont le monosaccharide est le plus souvent le galactose , on les trouve principalement dans les membranes du système nerveux central.

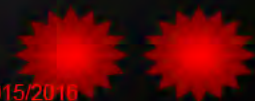


- Les gangliosides sont des glycosphingolipides complexes (oligosaccharide), dérivés du glucosylcéramide, qui renferment en plus une ou plusieurs molécules d'un acide sialique. Ils sont présents à concentration élevée dans les tissus nerveux .Exemple : le GM3 est le ganglioside le plus simple, il contient du céramide, une molécule de glucose, une molécule de galactose et une molécule d'acide neuraminique
- G représente le ganglioside.
- M représente un monosialo .
- 3 chiffre attribué selon la migration chromatographique.



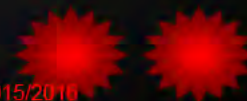


# Métabolisme des phosphoglycérols



# Synthèse des phosphoglycérols

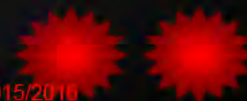
- A partir du glycérol 3-phosphate de nombreuses substances importantes sont formées : triacylglycérol et phosphoglycérol. Le glycérol 3-phosphate dérive de la voie glycolytique et occupe une place importante dans le métabolisme des lipides. Deux points importants dans la voie de biosynthèse se situent aux étapes intermédiaires du phosphatidate et du diacylglycérol.





## Le phosphatidate est le précurseur commun de la biosynthèse des triacylglycérols , phosphoglycérols

- Le glycérol et les acides gras peuvent être activés par l'ATP avant d'être incorporés sous forme d'acylglycérols.
- La glycérol kinase catalyse l'activation du glycérol en glycérol 3-phosphate. Quand l'enzyme est absente ou lorsque son activité est faible, comme dans le muscle ou le tissu adipeux, une grande partie du glycérol 3-phosphate est dérivée d'un intermédiaire de la glycolyse, le dihydroxyacétone phosphate.



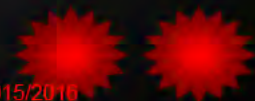
- dihydroxyacétone phosphate +  $\text{NADH}, \text{H}^+$



glycérol 3-phosphate +  $\text{NAD}$

enzyme =

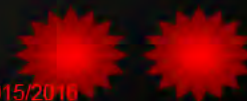
glycérol 3-phosphate déshydrogénase .



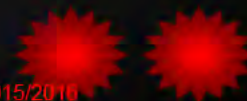


# Biosynthèse des phosphoglycérols

- Les phospholipides sont synthétisés soit à partir de phosphatidate ou de 1,2-diacylglycérol.
- La synthèse du phosphatidylinositol :
- $\text{Acide gras} + \text{ATP} + \text{CoA} \longrightarrow \text{acyl-CoA} + \text{ADP}$
- 1-activation des acides gras par l'enzyme l'acyl-CoA synthétase.
- 2-deux acyl-CoA se combinent au glycérol 3-phosphate pour former le **phosphatidate** (1,2-diacylglycérol phosphate).

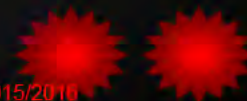


- Cette réaction se produit en deux étapes : dans la première étape, le glycérol 3-phosphate est transformé en 1-acylglycérol3-phosphate (**lysophosphatidate**), la réaction est catalysée par la glycérol3-phosphate acyltransférase.
- Dans la deuxième étape, la lysophosphatidate est transformée en 1,2-diacylglycérol phosphate (phosphatidate), la réaction est catalysée par la 1-acylglycérol3-phosphate acyltransférase.

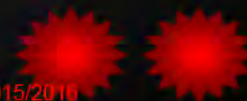




- 3-le phosphatidate est transformé en 1,2 diacylglycérol par l'activité de l'enzyme phosphatidate phosphohydrolase.
- Cytidine triphosphate (CTP) réagit avec le phosphatidate pour former un Cytidine diphosphate-diacylglycérol (CDP-diacylglycérol).
- Le CDP-diacylglycérol réagit avec l'inositol, et donne le produit le phosphatidylinositol, la réaction est catalysée par la CDP-diacylglycérol inositol synthase.

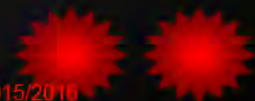


- **Biosynthèse de la phosphatidylcholine et de la phosphatidyléthanolamine (lécithine, céphaline)**
- La choline, éthanolamine doivent être transformés en choline active, éthanolamine active .c'est un processus en deux étapes :
- $1\text{-Choline} + \text{ATP} \longrightarrow \text{phosphocholine} + \text{ADP}$
- L'enzyme est: choline kinase.
- $2\text{-Phosphocholine} + \text{CTP} \longrightarrow \text{Cytidine diphosphocholine (CDP-choline)} + \text{pyrophosphate}$
- L'enzyme est : phosphocholine cytidyl transférase.

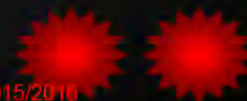




- La CDP-choline ou CDP- éthanolamine formés réagissent sous cette forme avec le 1,2-diacylglycérol pour donner la phosphatidylcholine, phosphatidyléthanolamine et un CMP est libéré. L'enzyme qui catalyse la réaction est une transférase.
- Remarque : dans la molécule phosphatidylcholine, phosphatidyléthanolamine, la base phosphorylée est soit la phosphocholine ou phosphoéthanolamine.



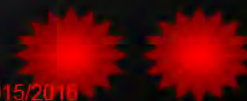
- Une autre voie dans le foie permet à la phosphatidyléthanolamine de donner directement de la phosphatidylcholine par méthylation progressive du résidu éthanolamine en utilisant la s-adenosylméthionine comme donneur de méthyl.
- La phosphatidylsérine est produite à partir de la phosphatidyléthanolamine, par réaction avec la sérine.
- La phosphatidylsérine peut reformer la phosphatidyléthanolamine par décarboxylation.





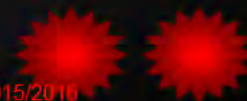
# Régulation de la biosynthèse de la phosphatidylcholine et de la phosphatidyléthanolamine :

- Elle est régulée par la disponibilité en acides gras libres. Ces derniers sont transformés par oxydation en phospholipides, et quand les besoins sont atteints, les acides gras en excès forment du triacylglycérol.



## Biosynthèse de la cardiolipine

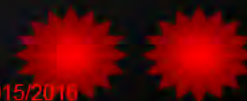
- 1-CDP-diacylglycérol + glycérol3-phosphate  
→ phosphatidylglycérol phosphate + CMP.
- 2- Phosphatidylglycérol phosphate + H<sub>2</sub>O →  
phosphatidylglycérol + phosphate inorganique (Pi).
- La cardiolipine (diphosphatidylglycérol) est formée à partir de phosphatidylglycérol, on les trouve dans la membrane interne de la mitochondrie, il sert au fonctionnement du transporteur de phosphate.



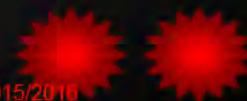


# Dégradation des phosphoglycérols

- Les phospholipases (groupe d'enzymes) permettent la dégradation et le remodelage des phosphoglycérols.
- La phospholipase A2 , enzyme qui catalyse l'hydrolyse de la liaison ester en position 2 des glycérophospholipides pour former un acide gras libre et un lysophospholipide, qui en retour, peut être réacétylé par l'acyl-CoA en présence d'une acyltransférase.
- Le lysophospholipide (lysolécithine) est attaqué par la lysophospho-lipase, qui permet de retirer le groupement 1-acyl restant en formant le glycérol phosphate base correspondante.



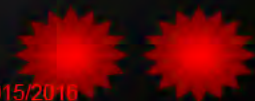
- Le glycérol phosphate base peut être scindé par une hydrolase, pour libérer le glycérol3-phosphate et la base.
- La phospholipase A1 attaque la liaison ester en position 1 des phospholipides.
- La phospholipase C clive la liaison ester en position 3, et libère le diacylglycérol 1,2 et une base phosphorylée.
- La phospholipase D est une enzyme qui par hydrolyse des phospholipides libère des bases azotées.





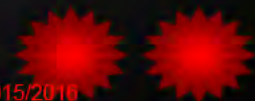
- Remarque:
- La lysolécithine (lysophosphatidylcholine) peut être formée par une voie qui implique l'enzyme lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT). L'enzyme est produite dans le foie et on la trouve dans le plasma, elle catalyse le transfert d'un acide gras de la position 2 de la lécithine sur le cholestérol.
- Lécithine + cholestérol  $\longrightarrow$   
lysolécithine + cholestéryl ester.  
Enzyme= Lécithine cholestérol acyltransférase

- les acides gras polyinsaturés sont incorporés au niveau de la position 2 dans les phospholipides.



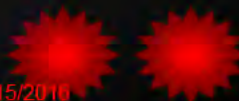


# Métabolisme des sphingolipides



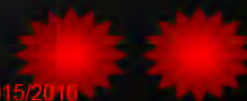
# Biosynthèse des sphingolipides

- Le céramide est synthétisé dans le réticulum endoplasmique.
  1. Acide aminé sérine après activation par le phosphate de pyridoxal, se combine avec le palmityl-CoA pour former la 3-cétosphingamine.
  2. La 3-cétosphingamine est réduite en dihydrosphingosine, en utilisant le coenzyme NADPH,  $H^+$ .



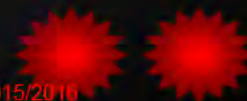


3. dihydrosphingosine se combine à un acyl-CoA pour donner le dihydrocéramide.
4. Le dihydrocéramide subit une désaturation, pour libérer le céramide.
5. Le céramide réagit avec la phosphatidylcholine pour donner la sphingomyéline et le diacylglycérol.



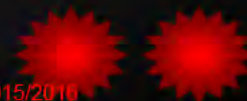
# Biosynthèse des glycosphingolipides

- Les acides gras enC24 sont rencontrés dans de nombreux glycosphingolipides, particulièrement ceux du cerveau (acide lignocérique, acide cérébronique, acide nervonique).
- Parmi les glycosphingolipides (les cérébrosides) les plus simples notons le galactosylcéramide qui est un composé essentiel de la myéline et le glucosylcéramide, composé principal des tissus extra-neuronaux.
- Le galactosylcéramide est formé par réaction entre céramide et uridine diphosphate galactose.



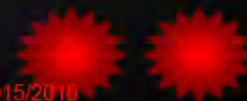


- L'uridine diphosphate galactose est produit à partir de l'uridine diphosphate glucose, par épimérisation du résidu glucose en galactose. la réaction est catalysée par l'enzyme uridine diphosphogalactose épimérase.
- Les gangliosides sont synthétisés à partir des céramides par addition successive de sucres activés comme uridine diphosphate galactose et uridine diphosphate glucose, et un acide sialique.
- Les glycosphingolipides sont des constituants du feuillet externe de la membrane plasmique, certains sont des antigènes comme les substances des groupes sanguins ABO.



# Pathologies liées au métabolisme des phospholipides et des sphingolipides

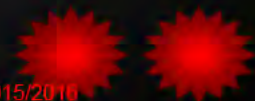
- Les **sphingolipidoses** sont des pathologies qui traduisent l'incapacité à dégrader les sphingolipides dans les lysosomes du fait de défauts héréditaires en enzymes hydrolytiques.



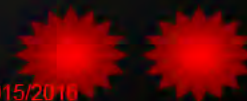


# Résumé

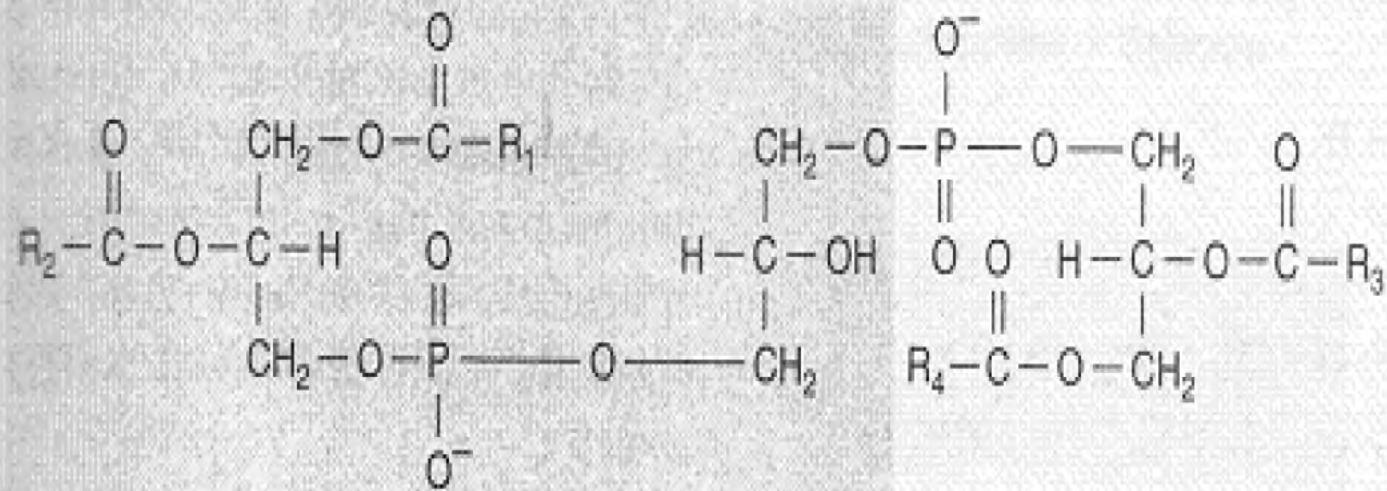
- Les phosphoglycérols, la sphingomyéline et les glycosphingolipides jouent de nombreux rôles dans l'organisme humain et sont amphipathiques.
- Les triacylglycérols et certains phosphoglycérols sont synthétisés par acylation progressive du glycérol3-phosphate. La voie de biosynthèse bifurque au niveau du phosphatidate, en formant les phospholipides.



- Tous les sphingolipides sont formés à partir de céramide.
- Les glycosphingolipides les plus simples résultent d'une combinaison entre le céramide et un résidu de sucre. Les gangliosides sont des glycosphingolipides plus complexes contenant plus de résidus de sucres et de l'acide sialique. Ils sont présents dans le feuillet externe de la membrane plasmique, où ils contribuent au glycocalyx.
- Les phospholipides et les sphingolipides sont impliqués dans différentes pathologies métaboliques y compris la sclérose en plaques et les sphingolipidoses.







Phosphatidylglycérol

Diphosphatidylglycérol (cardiolipine)

Figure 16-10. Cardiolipine (diphosphatidylglycérol)

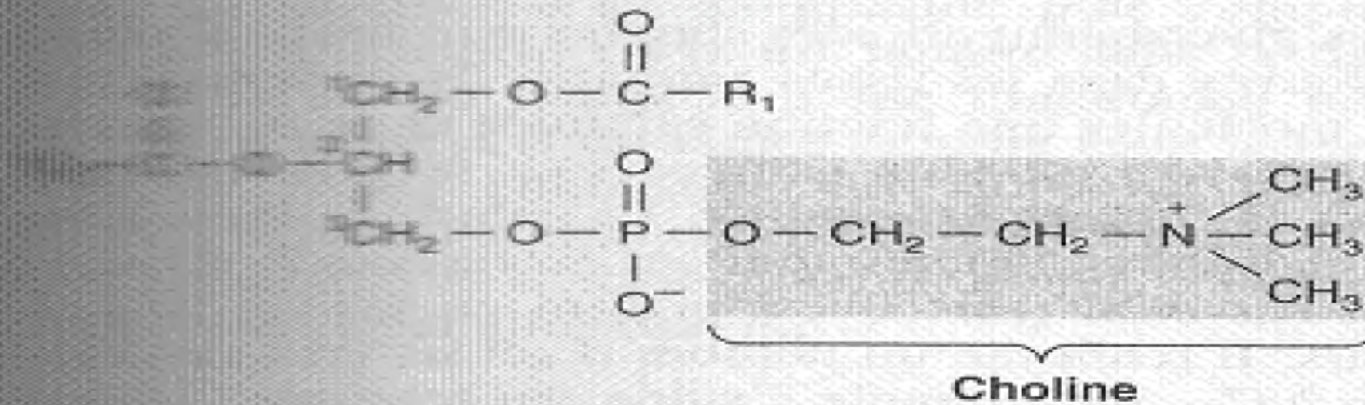


Figure 16-11. Phosphatidylcholine.

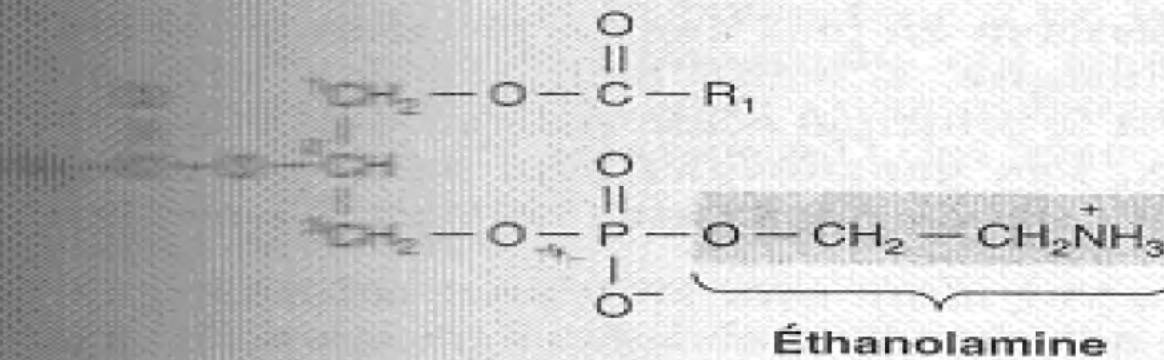


Figure 16-12. Phosphatidyléthanolamine.



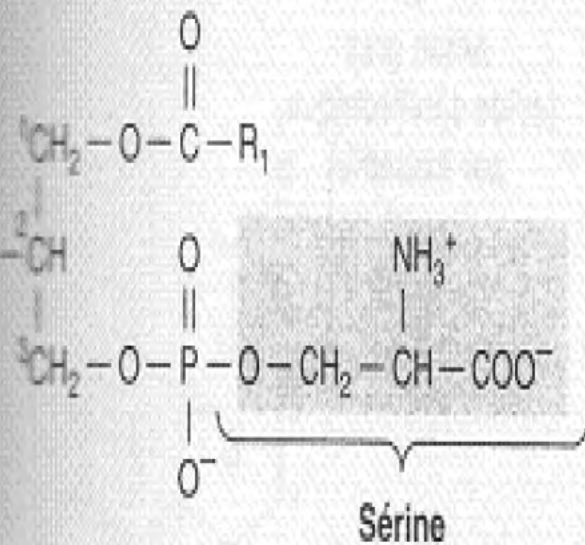


Figure 16-13. 3-Phosphatidylsérine.

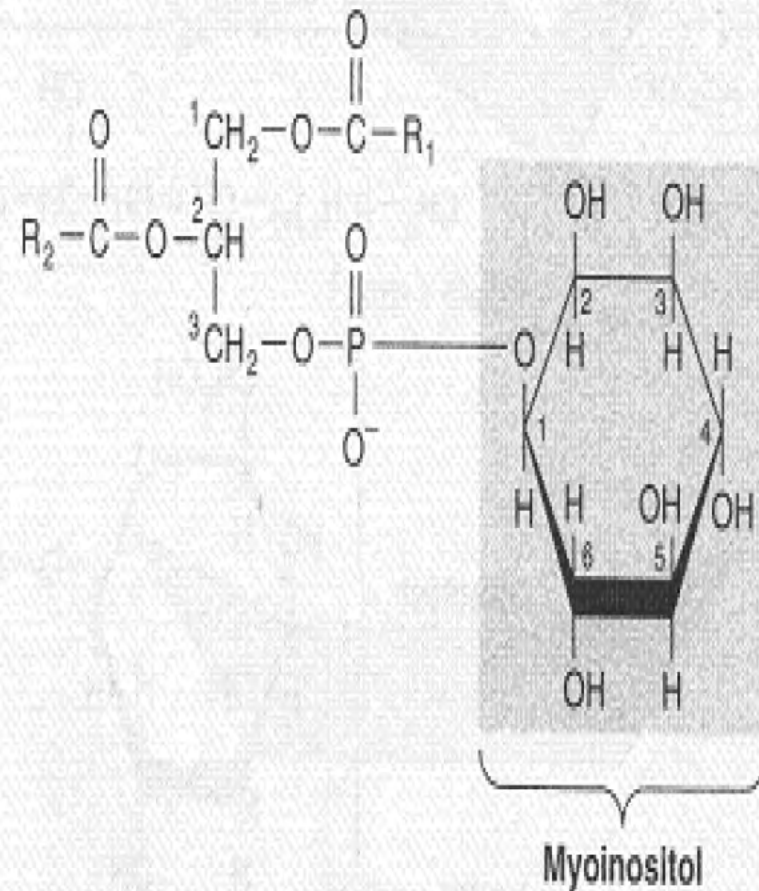


Figure 16-14. Phosphatidylinositol.

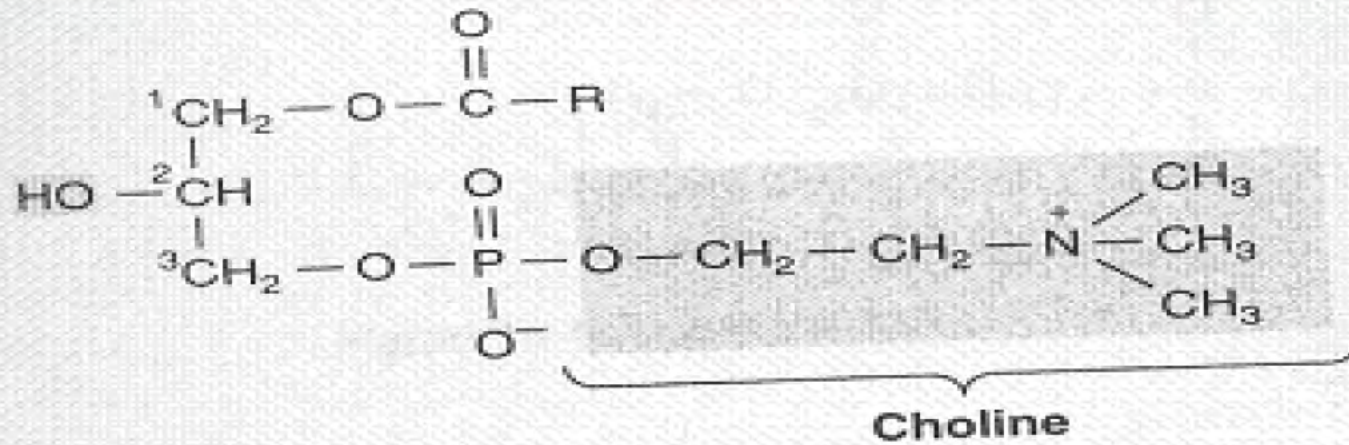


Figure 16-15. Lysolécithine.

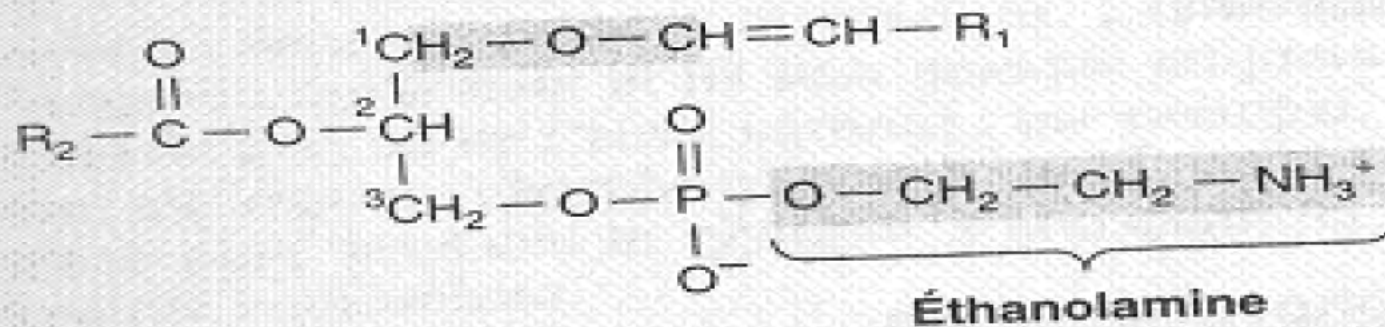
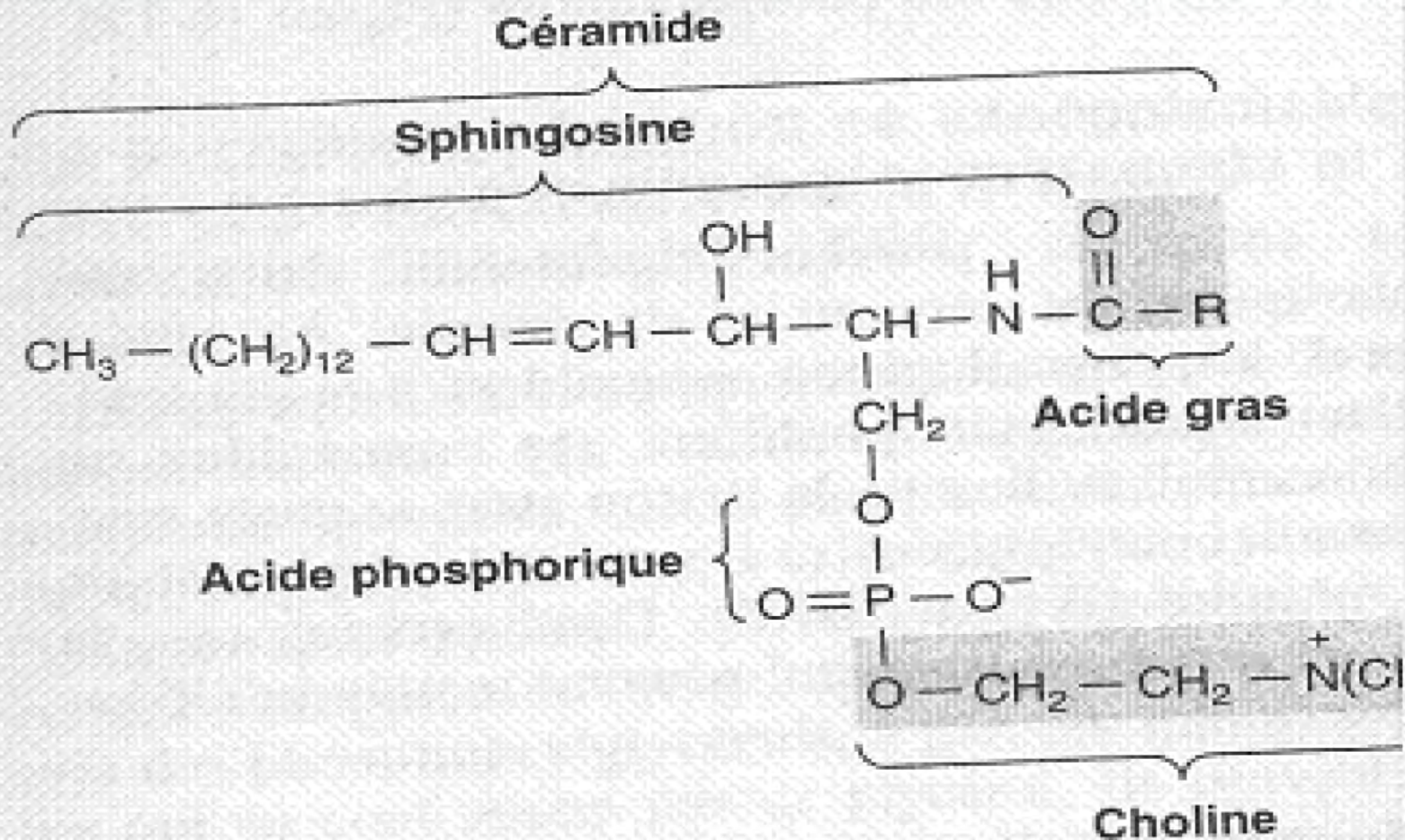


Figure 16-16. Plasmalogène (phosphatidyl éthanolamine).





**Figure 16-17. Sphingomyéline.**

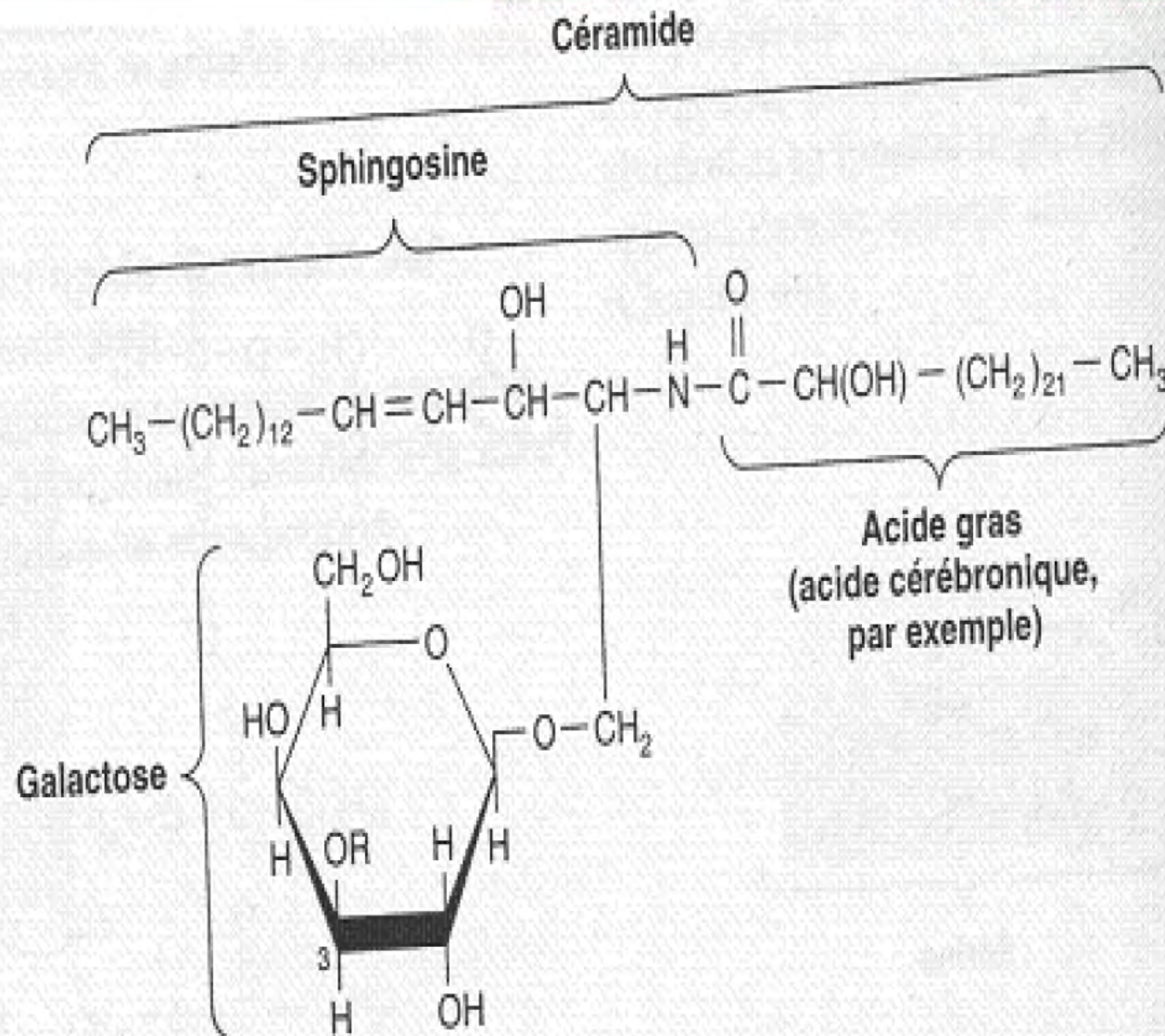
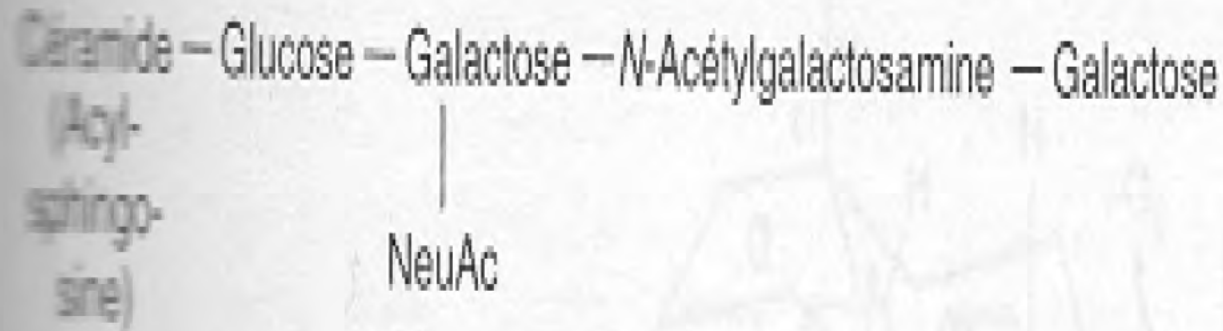
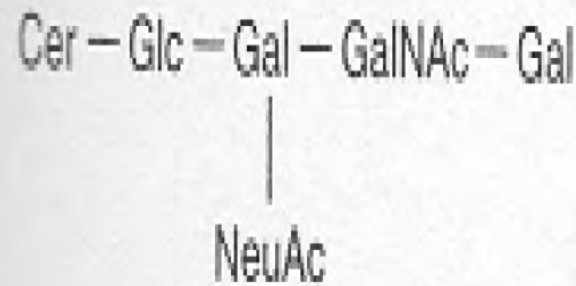


Figure 16-18. Structure du galactosylcéramide (galactocérébroside, R-H), et du sulfogalactosylcéramide (sulfatide)





ou



GM1, un monosialoganglioside, le récepteur de la toxine cholérique dans l'intestin humain.

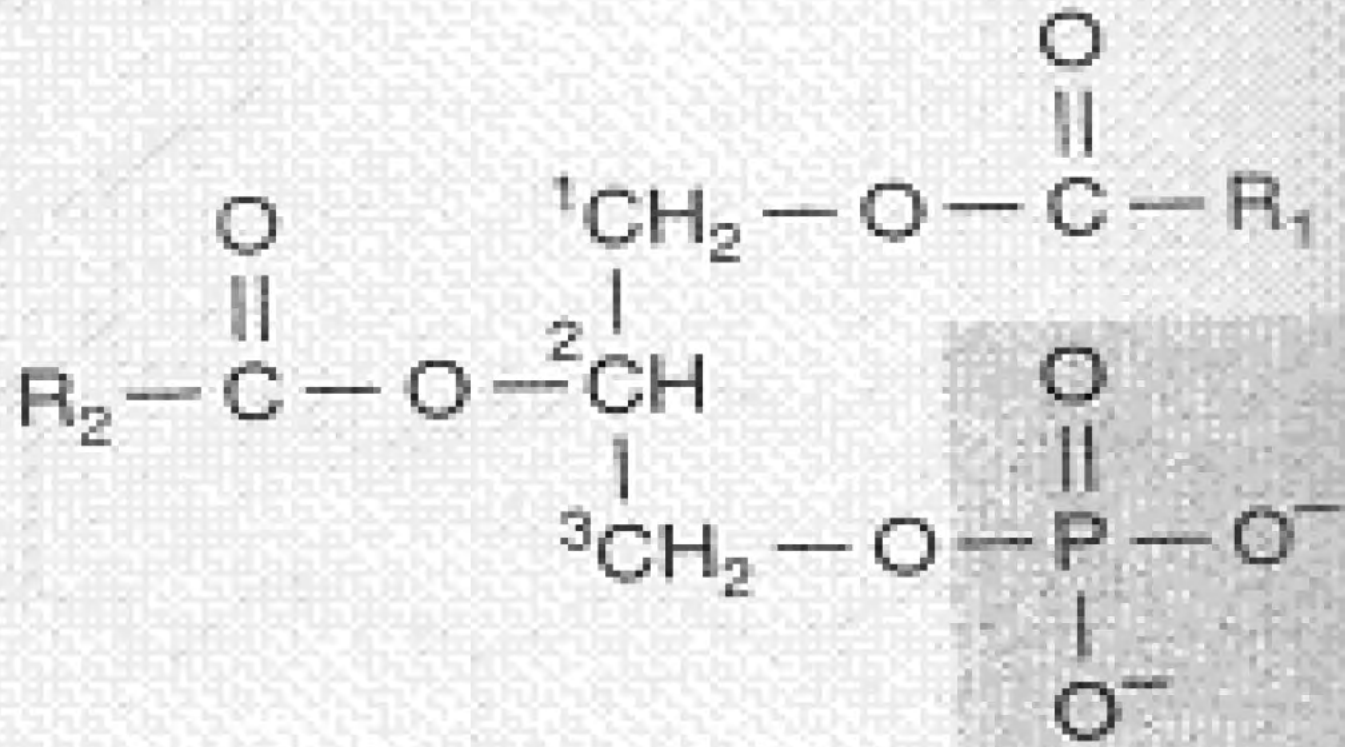


Figure 16-9. Acide phosphatidique.





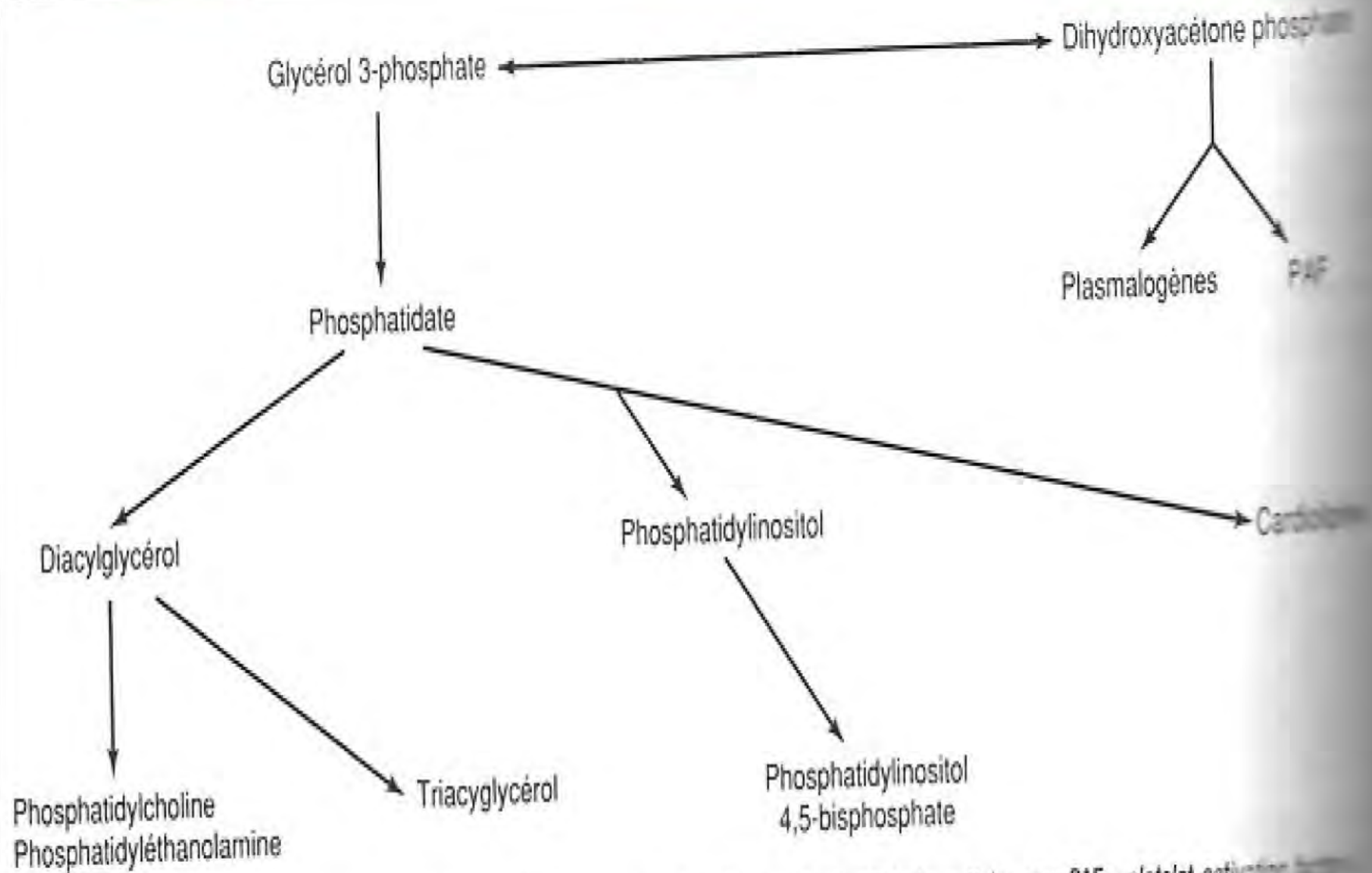
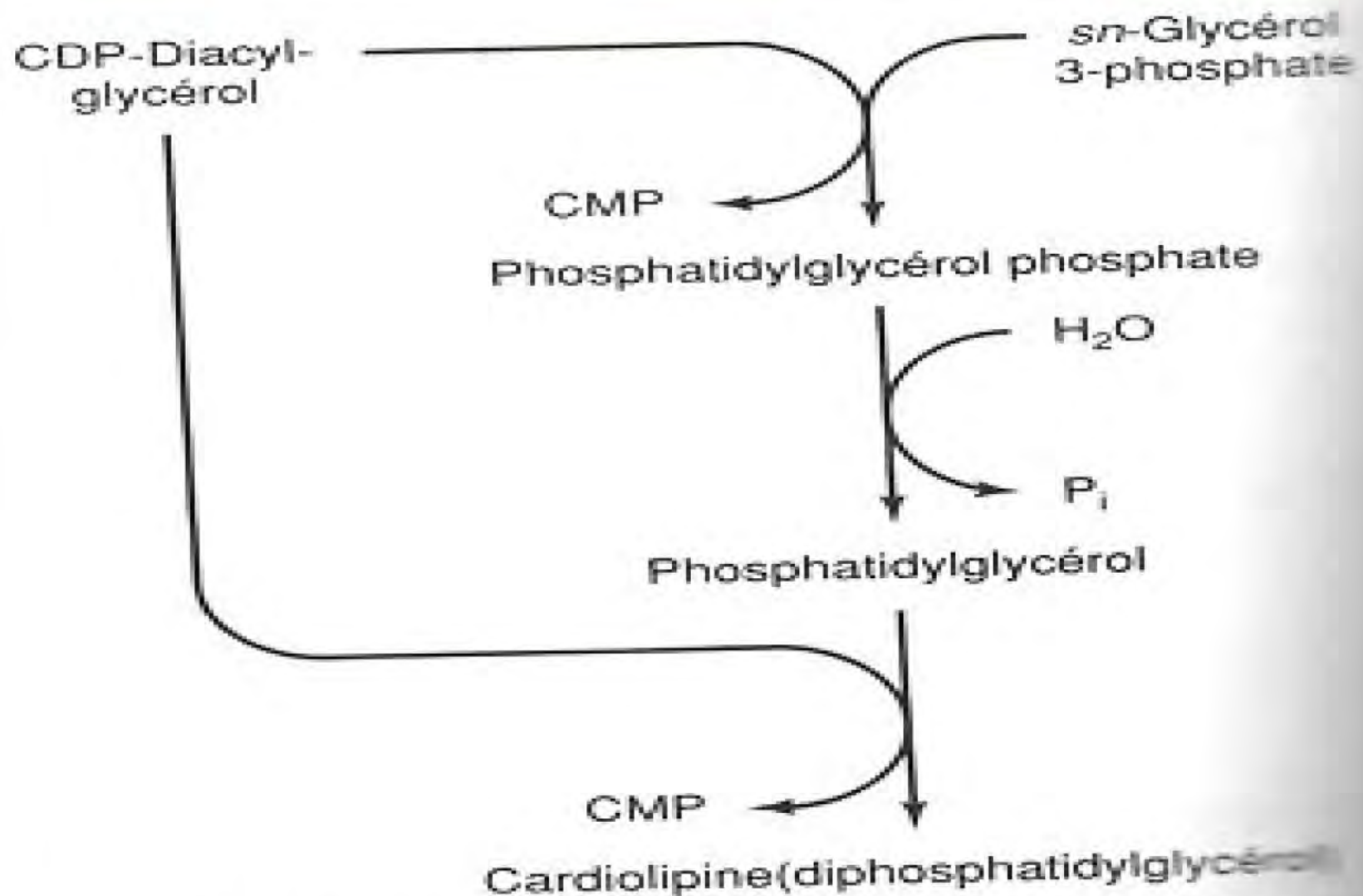
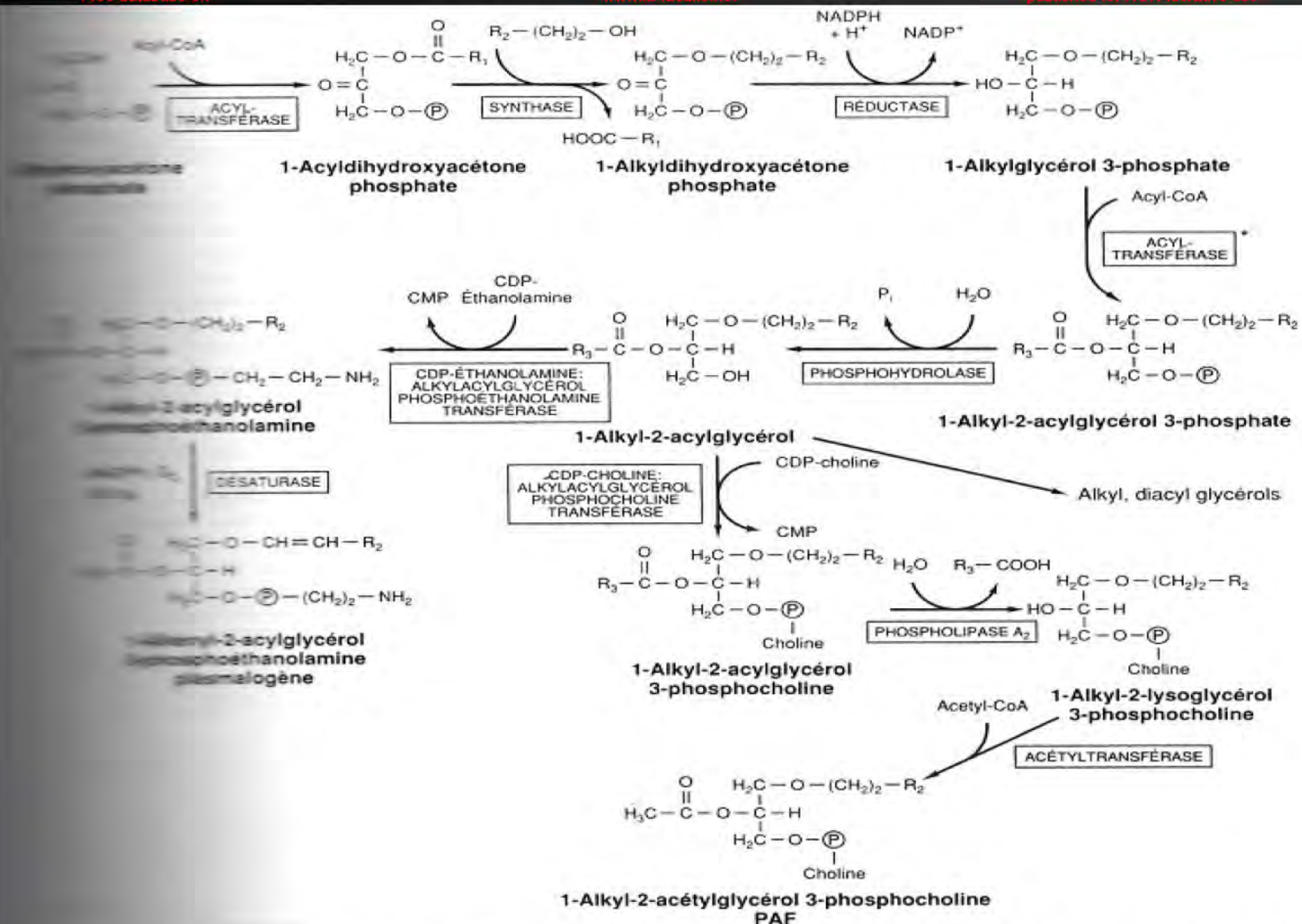


Figure 26-1. Vue d'ensemble du schéma de biosynthèse de l'acylglycérol (facteur d'activation plaquettaire pour PAF = platelet-activating factor).





**Figure 26-3.** Biosynthèse de la cardiolipine (diphosphatidylglycérol)



Reactions de synthèse des éthers de lipides, des plasmalogènes et du facteur d'activation plaquettaire (PAF). Dans la voie de synthèse *de novo* du PAF, l'acyltransférase est marquée par un \*, évitant ainsi les deux dernières étapes de la voie décrite dans ce schéma.



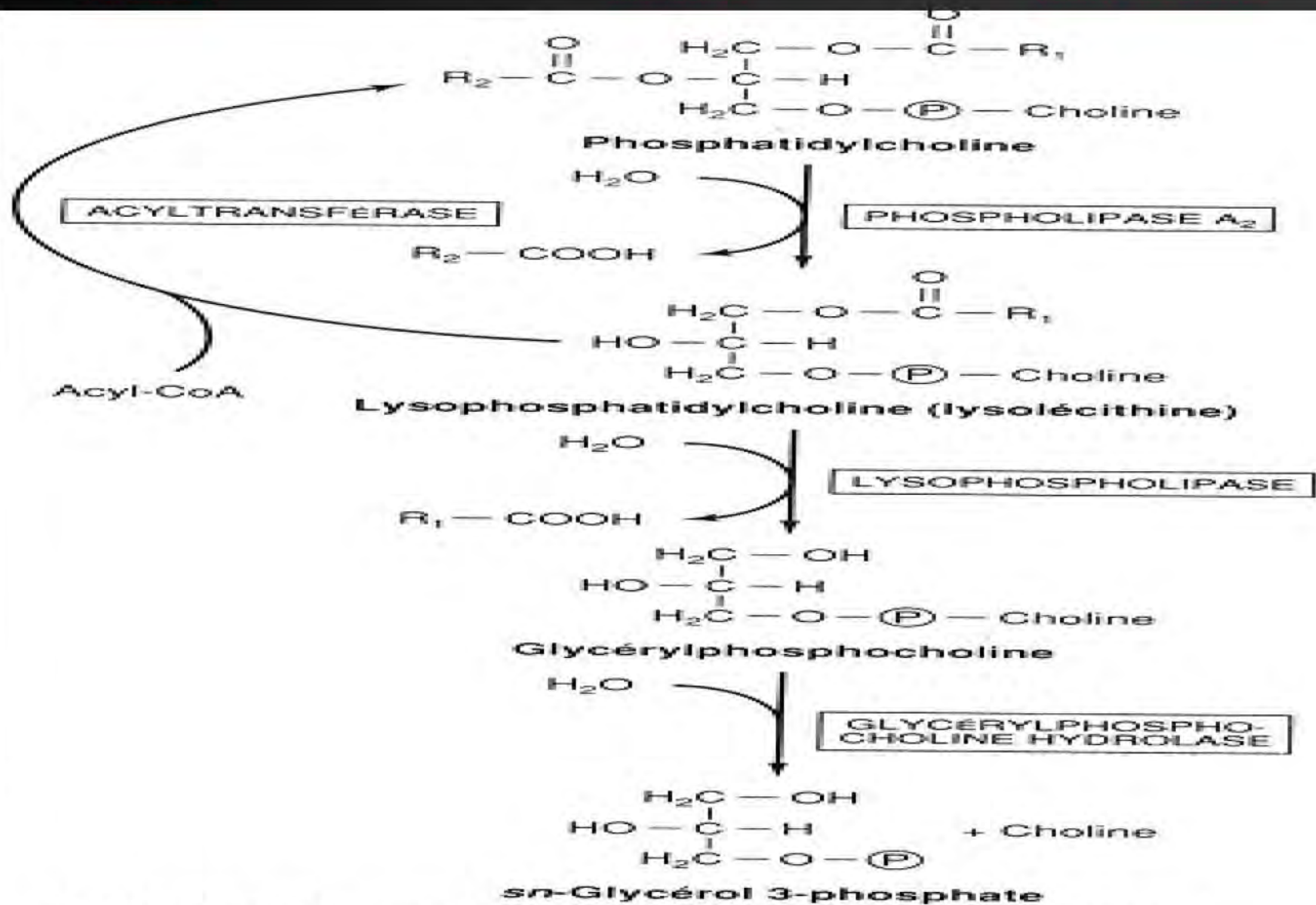
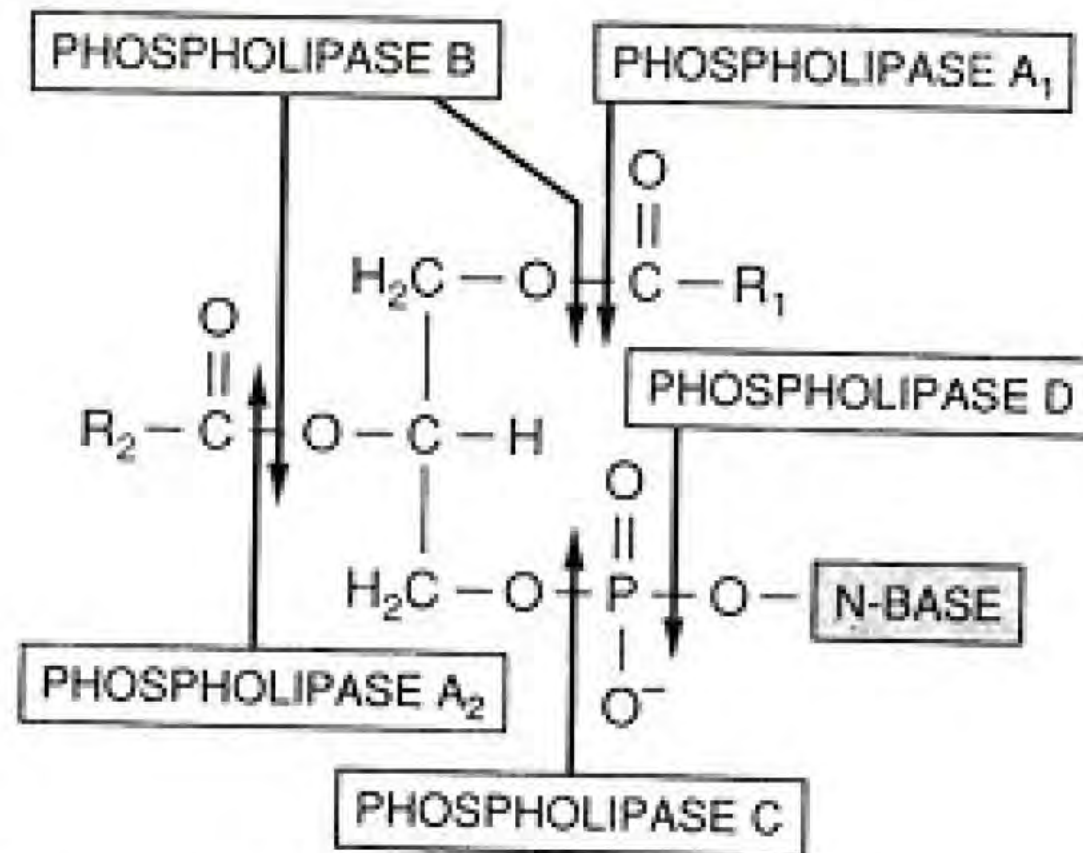


Figure 26-5. Métabolisme de la phosphatidylcholine (lécithine).



**Figure 26-6.** Sites d'activité hydrolytique des phospholipases sur un substrat phospholipidique.



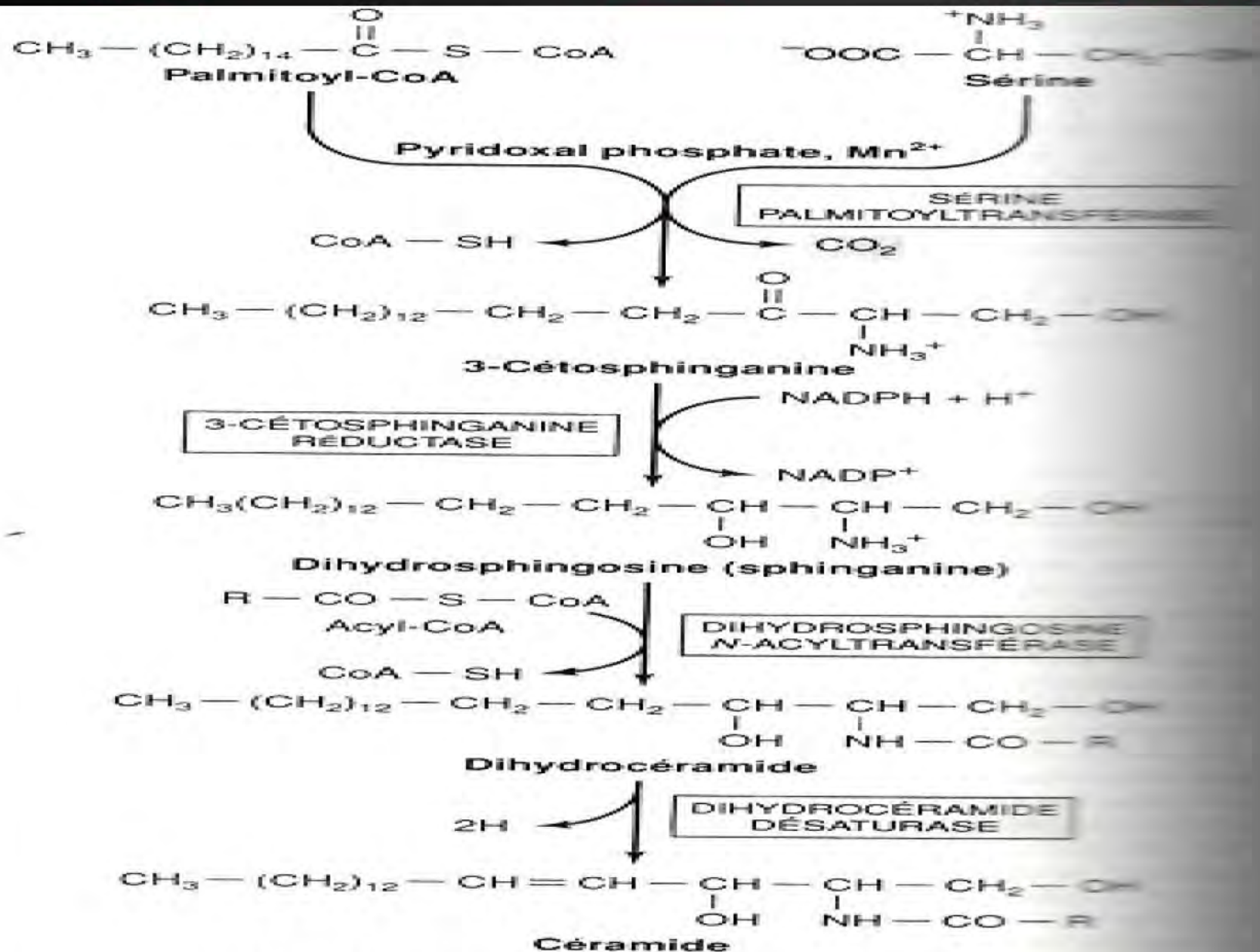


Figure 26-7. Biosynthèse du céramide.

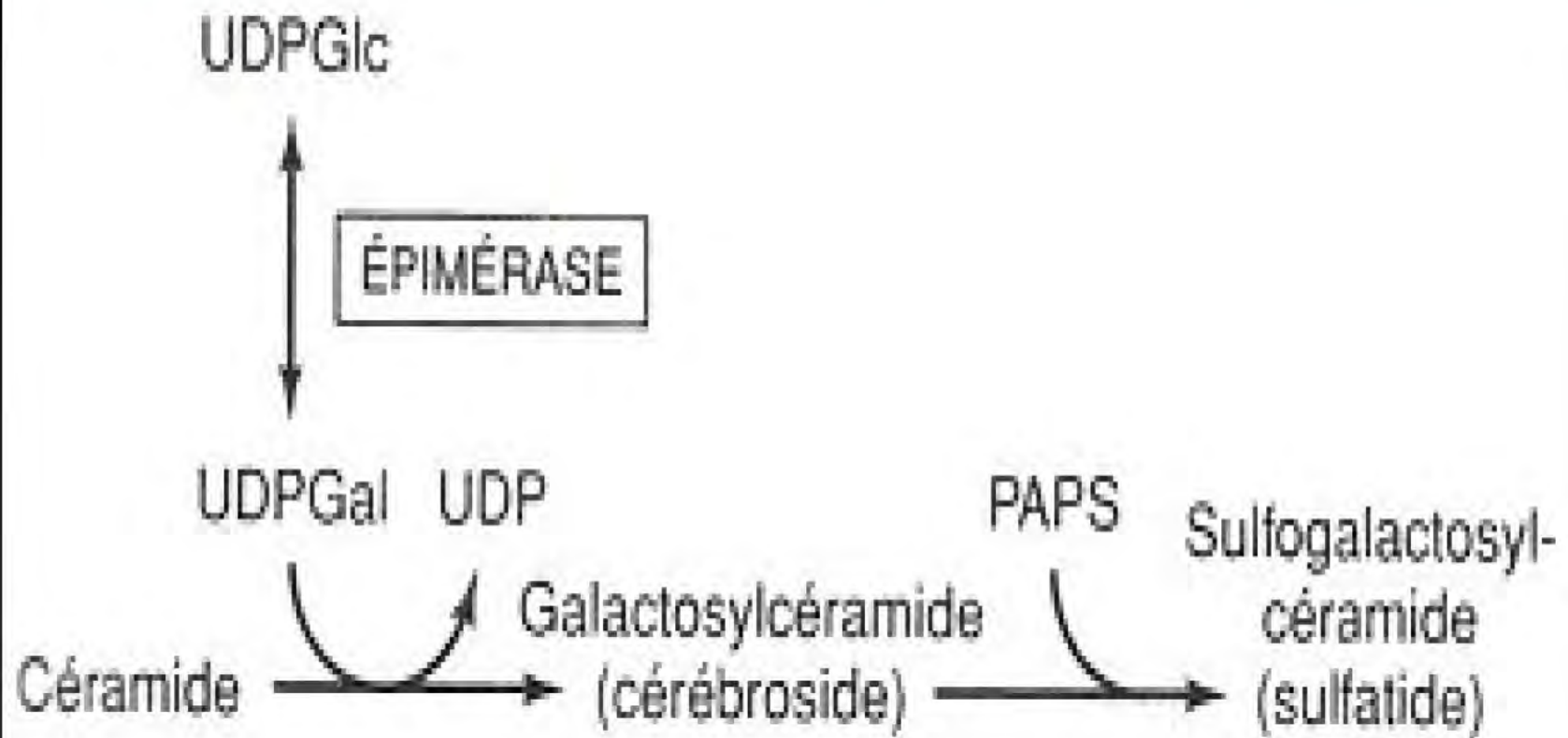


Figure 26-9. Biosynthèse du galactosylcéramide et de son sulfo-dérivé (PAPS, « sulfate actif », phosphoadénosine-5'-phosphosulfate).



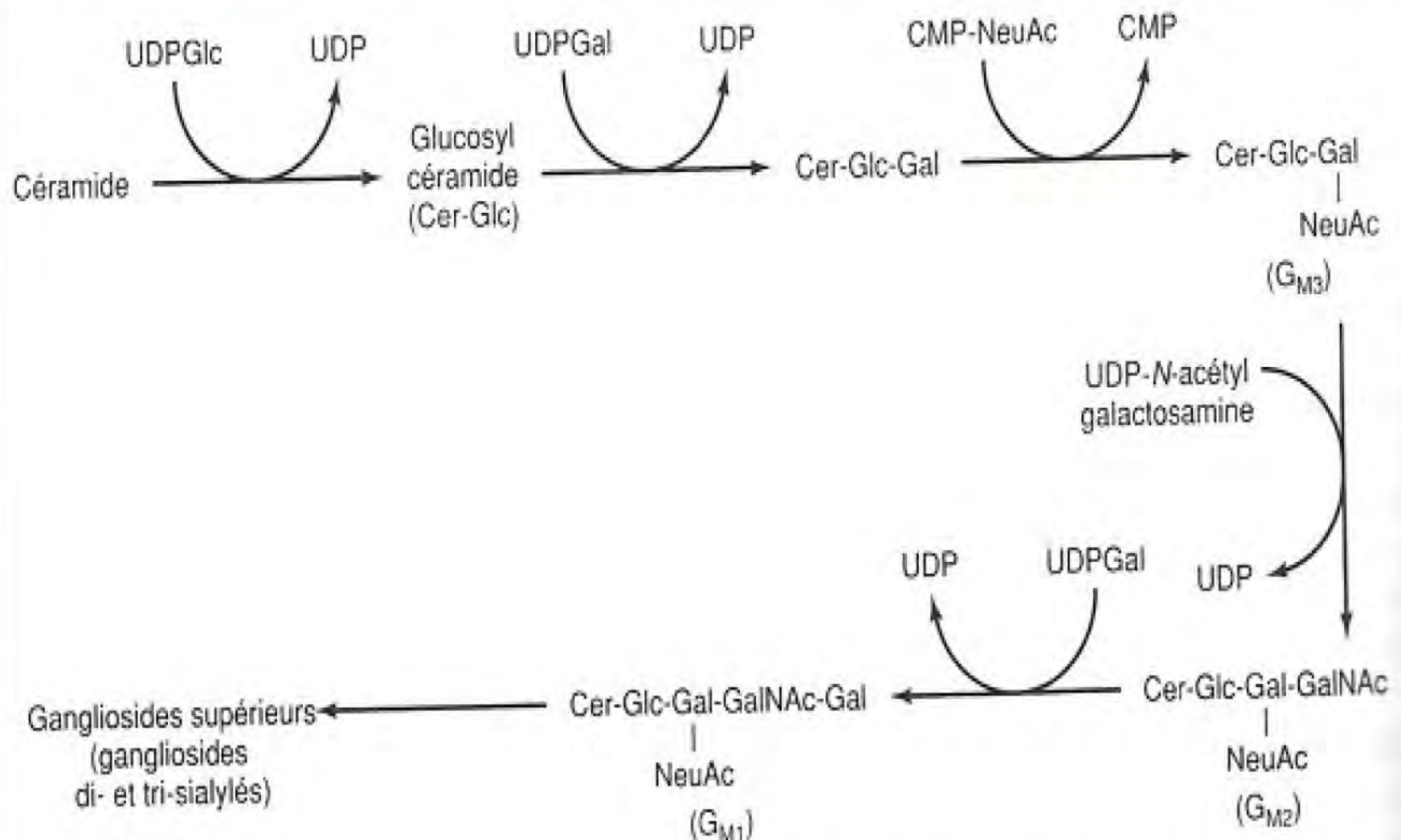
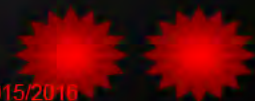


Figure 26-10. Biosynthèse des gangliosides. (NeuAc, acide N-acétylneuraminique.)

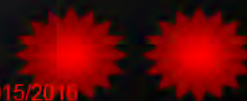
# Métabolisme des triglycérides





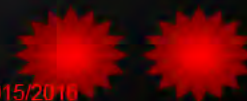
# Introduction

- Les lipides alimentaires sont constitués de triglycérides , ils représentent la principale source d'acides gras .
- Chez les animaux , les lipides sont mis en réserve sous forme de molécules de triacylglycérols dans les adipocytes .



# Synthèse des triacylglycérols

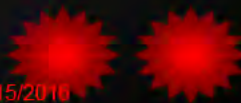
- A partir du glycérol 3-phosphate de nombreuses substances importantes sont formées : triacylglycérol et phosphoglycérol. Le glycérol 3-phosphate dérive de la voie glycolytique et occupe une place importante dans le métabolisme des lipides. La voie de biosynthèse forme des intermédiaires le phosphatidate et le diacylglycérol.





# Synthèse du précurseur, Le phosphatidate

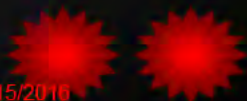
- Le glycérol et les acides gras peuvent être activés par l'ATP avant d'être incorporés sous forme d'acylglycérols.
- La glycérol kinase catalyse l'activation du glycérol en glycérol 3-phosphate. Quand l'enzyme est absente ou lorsque son activité est faible, comme dans le muscle ou le tissu adipeux, une grande partie du glycérol 3-phosphate est dérivée d'un intermédiaire de la glycolyse, le dihydroxyacétone phosphate.



- dihydroxyacétone phosphate +  $\text{NADH}, \text{H}^+$

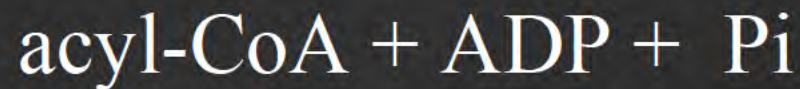
—————→ glycérol 3-phosphate + NAD

Enzyme = glycérol 3-phosphate déshydrogénase

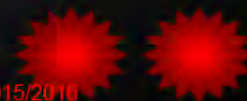




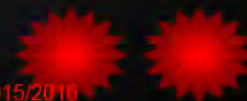
# Biosynthèse des triacylglycérols



- 1-activation des acides gras par l'enzyme l'acyl-CoA synthétase.

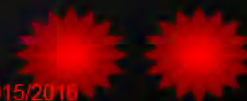


- 2-deux acyl-CoA se combinent au glycérol 3-phosphate pour former le phosphatide (1,2-diacylglycérol phosphate).
- Cette réaction se produit en deux étapes : dans la première étape, le glycérol 3-phosphate est transformé en 1-acylglycérol3-phosphate (lysophosphatide), la réaction est catalysée par la glycérol3-phosphate acyltransférase.
- Dans la deuxième étape, la lysophosphatide est transformée en 1,2-diacylglycérol phosphate (phosphatide), la réaction est catalysée par la 1-acylglycérol3-phosphate acyltransférase.





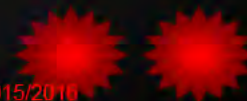
- 3-le phosphatidate est transformé en 1,2 diacylglycérol par l'activité de l'enzyme phosphatidate phosphohydrolase.
- 4-une autre molécule d'acyl-CoA est estérifiée par réaction avec le diacylglycérol pour donner du triacylglycérol, réaction catalysée par la diacylglycérol acyltransférase.
- Il existe une autre voie appelée monoacylglycérol, dans la muqueuse intestinale ; le monoacylglycérol est transformé en 1,2-diacylglycérol, réaction catalysée par l'enzyme monoacylglycérol acyl transférase. L'activité de l'enzyme réside dans le réticulum endoplasmique de la cellule.





# Le catabolisme des acylglycérols

- Les triacylglycérols doivent d'abord être hydrolysés par une lipase en leurs constituants, acides gras et glycérol, les autres réactions cataboliques se produisent après. La lipolyse a lieu dans le tissu adipeux et libère les acides gras dans le plasma. Les acides gras sont ensuite captés par les tissus (foie, cœur, rein, muscle, poumon, tissu adipeux) pour subir soit l'oxydation soit la réestérification. L'utilisation du glycérol dépend du fait que ces tissus possèdent l'enzyme d'activation la **glycérol kinase**. L'enzyme est retrouvée dans le foie, rein, intestin, tissu adipeux.

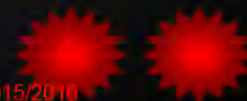






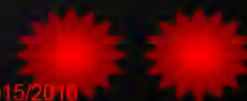
# Digestion des lipides alimentaires

- La digestion des lipides de l'alimentation ( triglycérides , phospholipides , cholestérol ) se fait au niveau de l'intestin par l'action des enzymes pancréatiques et des sels biliaires.
- Exemple de la dégradation des triglycérides alimentaires :
- Une petite partie des triglycérides présents dans la nourriture est hydrolysée par des lipases dans le milieu acide de l'estomac, le reste passe dans le duodénum.

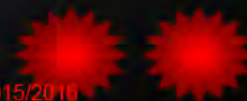




- Le suc pancréatique alcalin sécrété dans le duodénum élève le pH du milieu ce qui permet l'hydrolyse des triglycérides par une lipase pancréatique et par des estérases non spécifiques.
- La lipase pancréatique hydrolyse les liaisons ester sur C1 et C3 des triglycérides , d'autres lipases hydrolysent la liaison sur C2 . Ce processus dépend de la présence des sels biliaires .

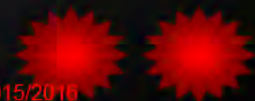


- Les sels biliaires agissent comme des détergents , ils émulsifient les lipides et facilitent l'action hydrolytique des lipases et des estérases .
- La lipase pancréatique nécessite la colipase , elle libère des acides gras et des monoglycérides ou des acides gras et du glycérol.



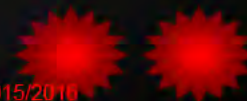


- Les esters de cholestérol des aliments sont hydrolysés en cholestérol libre , par l'action des estérases puis ils sont transportés dans l'intestin.



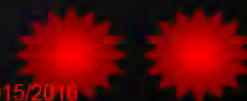
# Absorption intestinale

- Les acides gras libérés à 10 atomes de carbone ou moins ( acide gras à courte chaine) sont directement absorbés dans les villosités de la muqueuse intestinale tandis que ceux dont les chaines sont plus longues , moins solubles , forment avec les sels biliaires des micelles qui parviennent sous cette forme à la surface des cellules épithéliales qui recouvrent les villosités.

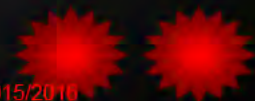




- Les acides gras passent dans les cellules épithéliales où ils estérifient du glycérol pour donner de nouvelles molécules de triacylglycérol. Ces triglycérides s'associent avec d'autres lipides et des protéines pour former des particules , des chylomicrons , qui sont ensuite véhiculés par le système lymphatique puis par le réseau sanguin d'où ils rejoignent le foie , les poumons , le cœur et d'autres organes ou cellules.



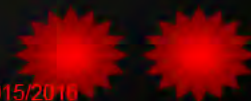
- Le cholestérol libre formé dans la lumière intestinale est transporté dans l'intestin et se mélange avec le cholestérol synthétisé dans les intestins. Finalement, ils sont incorporés dans les lipoprotéines chylomicrons.





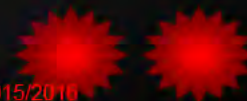
- L'enzyme lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) est produite dans le foie , on la trouve dans le plasma, elle catalyse le transfert d'un acide gras de la position 2 de la lécithine sur le cholestérol.
- Lécithine + cholestérol  $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$  lysolécithine + cholestéryl ester.

Enzyme = Lécithine cholestérol  
acyltransférase

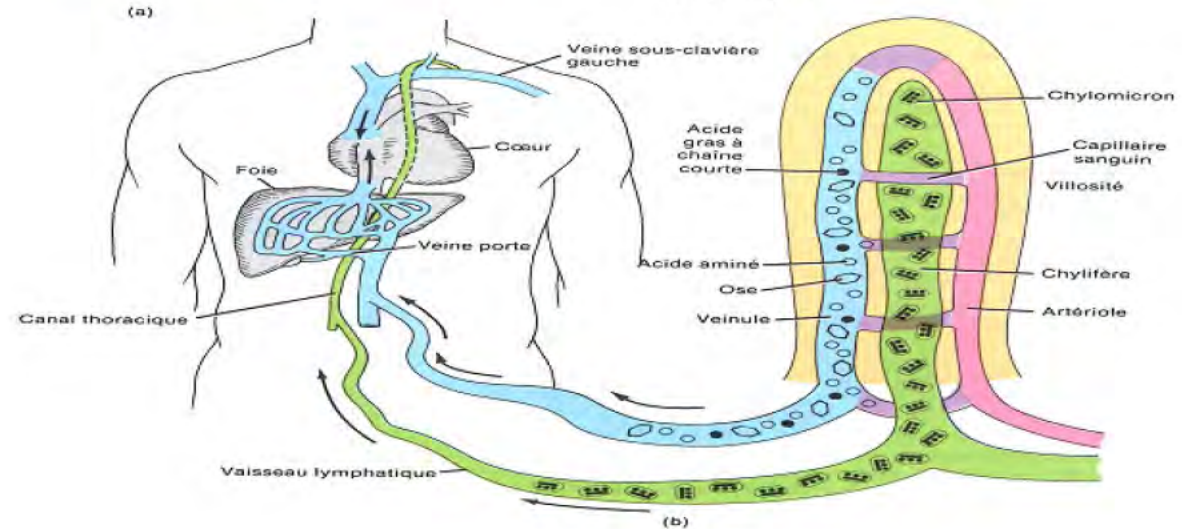
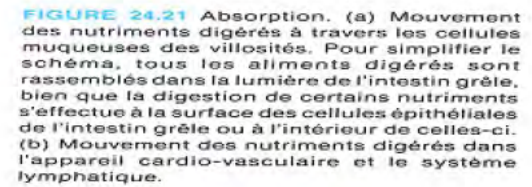


# Transport des lipides

- Les graisses absorbées dans l'alimentation doivent être véhiculées entre les différents tissus et organes pour leur utilisation et leur stockage. L'association de lipides non polaires (triacylglycérols et esters de cholestérol) à des lipides amphipathiques (phospholipides et le cholestérol) et à des protéines permet de former des **lipoprotéines** miscibles à l'eau.
- Les lipides insolubles dans l'eau, sont ainsi transporter dans le plasma.





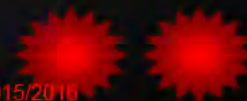






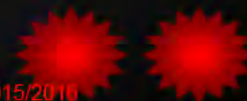
# Introduction

- Les graisses absorbées dans l'alimentation et les lipides synthétisés par le foie et les tissus adipeux doivent être véhiculés entre les différents tissus et organes pour leur utilisation et leur stockage. L'association de lipides non polaires (triacylglycérols et esters de cholestérol) à des lipides amphipathiques (phospholipides et le cholestérol) et à des protéines permet de former des **lipoprotéines** miscibles à l'eau. Les lipides insolubles dans l'eau, sont ainsi transporter dans le plasma.



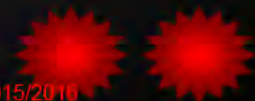
# Les différentes catégories de lipoprotéines plasmatiques

- Les graisses à l'état pur sont moins denses que l'eau, il s'ensuit que quand la proportion de lipides par rapport à une protéine dans une lipoprotéine augmente, leur densité diminue.
- On a utilisé cette propriété pour séparer les diverses lipoprotéines du plasma par ultracentrifugation. Quatre principaux groupes majeurs de lipoprotéines ont été identifiés, ce sont :

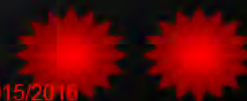




- 1-les chylomicrons, dérivés de l'absorption intestinale du triacylglycérol,
- 2-les lipoprotéines de très faible densité (VLDL ou prélipoprotéines- $\beta$ ), dérivées du foie et impliquées dans l'exportation du triacylglycérol,
- 3-les lipoprotéines à faible densité (LDL, ou  $\beta$ -lipoprotéines),
- 4-les lipoprotéines de haute densité (HDL, ou  $\alpha$ -lipoprotéines), impliquées dans le métabolisme des VLDL et des chylomicrons, ainsi que dans le transport du cholestérol.



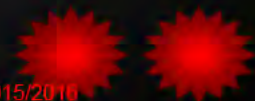
- Le triacylglycérol est le lipide prédominant dans les chylomicrons et dans les VLDL, alors que le cholestérol et les phospholipides sont les lipides prédominants respectivement dans les HDL et LDL.
- Les lipoprotéines peuvent être séparées selon leurs propriétés électrophorétiques en  $\alpha$ -,  $\beta$ -, et pré-lipoprotéines- $\beta$ .
- Remarque : les chylomicrons se trouvent à l'origine du dépôt de sérum sur la plaque d'électrophorèse .



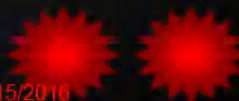


# Composition en lipides des lipoprotéines

- Une lipoprotéine, tel un chylomicron ou une VLDL est constituée d'un cœur lipidique comportant essentiellement des triacylglycérols non polaires et des esters de cholestérol, entourés en surface d'une couche unique de molécules de phospholipides amphipathiques et de cholestérol.

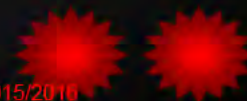


- La protéine constitutive d'une lipoprotéine est appelée apolipoprotéine ou apoprotéine. certaines apolipoprotéines font partie intégrante et ne peuvent en être dissociées, alors que d'autres peuvent être librement transférées sur d'autres lipoprotéines.
- L'apoprotéine majeure des HDL ( $\alpha$ -lipoprotéine) est l'apolipoprotéine A. l'apoprotéine principale des LDL ( $\beta$ -lipoprotéine) est l'apolipoprotéine B, elle est également trouvée dans les VLDL et les chylomicrons.

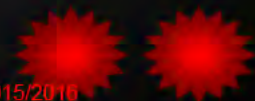




- L'apolipoprotéine B des chylomicrons est plus petite (B-48), et est synthétisée dans l'intestin.
- L'apolipoprotéine B des LDL, VLDL est plus grande (B-100), et est synthétisée par le foie.
- L'apo B-100 est une longue chaîne polypeptidique unique, qui comporte 4536 acides aminés, l'apo B-48 représente 48% de B-100 est formée par traduction d'un même ARN m.
- Les apolipoprotéines C-I, C-II et C-III sont des polypeptides plus petits et se transfèrent librement entre différentes lipoprotéines.



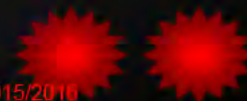
- L'apolipoprotéine E est riche en arginine, isolée des VLDL et des HDL.
- Les sucres représentent 5% de l'apo B, et sont composés de mannose, galactose, fucose, glucose, glucosamine, acide sialique.





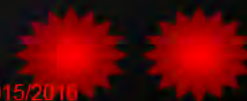
# Rôles des apolipoprotéines

- Elles font partie de la structure de la lipoprotéine (apo B).
- C'est des cofacteurs enzymatiques, exemple : apo CII, cofacteur pour l'enzyme lipoprotéine lipase. Apo A-I pour l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase.
- Parfois elles peuvent être ligands dans l'interaction avec des récepteurs des lipoprotéines présents dans des tissus, exemple : apoB-100 et apo E pour le récepteur des LDL, et apo A-I pour le récepteur des HDL.



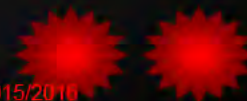
# Métabolisme des lipoprotéines

- Synthèse des chylomicrons et VLDL:
- Les chylomicrons sont trouvés dans le chyle, formé exclusivement dans les vaisseaux chylifères qui drainent l'intestin, ils sont responsables du transport de tous les lipides alimentaires dans la circulation. la formation des chylomicrons augmente avec la charge en triacylglycérols absorbés.
- Les VLDL plasmatiques sont d'origine hépatique (formés par les cellules parenchymateuses hépatiques), ils transportent les triacylglycérols à partir du foie vers les tissus extrahépatiques.

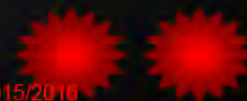




- L'apolipoprotéine B est synthétisée par les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux et elle est incorporée dans les lipoprotéines.
- Les lipoprotéines transitent par l'appareil de Golgi, site d'addition de résidus supplémentaires de lipides et de sucres.
- Les apoprotéines C et E sont incorporés par le transport depuis les HDL une fois que les chylomicrons et les VLDL passent dans la circulation.

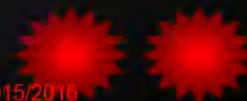


- La synthèse de triacylglycérols conduit à la formation et sécrétion de VLDL.
- Les acides gras utilisés à la synthèse des triacylglycérols sont de deux sources : à partir de l'acétyl –CoA fourni surtout par les glucides ou par la capture d'acides gras libres à partir de la circulation.
- Dégradation des chylomicrons et VLDL:



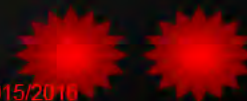


- L'enzyme la lipoprotéine lipase logée dans les parois des capillaires sanguins, où elle est ancrée à l'endothélium, est responsable du catabolisme des chylomicrons et VLDL. Elle hydrolyse progressivement les triacylglycérols des lipoprotéines en diacylglycérols , puis en monoacylglycérols, qui libèrent finalement des acides gras libres et du glycérol.
- La grande partie des acides gras libres est transportée dans les tissus, le reste retourne à la circulation.



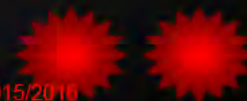


- La lipoprotéine lipase entraîne la perte de 90% des triacylglycérols des chylomicrons et la perte de l'apoprotéine C qui retourne aux HDL, l'apoprotéine E est retenue. Les lipoprotéines restantes sont les remnants de chylomicrons et VLDL résiduelles, ou IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire).
- Les remnants des chylomicrons sont captés par le foie par un processus d'endocytose dépendant d'un récepteur spécifique des apo-E. l'enzyme lipase hépatique participe à l'hydrolyse des triacylglycérols et phospholipides.
- Les VLDL sont précurseurs des IDL et les IDL sont les précurseurs des LDL.

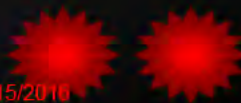




- Les IDL peuvent être soit captées par le foie grâce aux récepteurs des LDL (apo-B100, E) ou transformées en LDL .
- la plupart des LDL seraient formées à partir des VLDL.
- Le foie et l'intestin synthétisent et sécrètent les HDL.
- Les HDL naissantes d'origine intestinale ne contiennent pas d'apolipoprotéines C ou E, seulement de l'apo A.

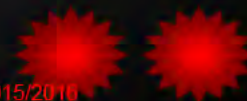


- Les HDL naissantes sont constituées d'une bicouche de phospholipides de forme discoïde, contenant une apolipoprotéine et du cholestérol libre.
- L'apo C et l'apo E sont synthétisées dans le foie et transférées depuis les HDL hépatiques aux HDL intestinales.
- L'enzyme lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) catalyse la conversion des phospholipides de surface des lipoprotéines et du cholestérol libre en esters de cholestérol et lysolécithine.



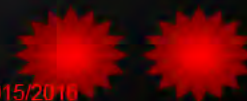


- Les esters de cholestérol non polaires rentrent à l'intérieur hydrophobe de la double couche, la réaction continue jusqu'à formation d'un noyau non polaire de la lipoprotéine avec formation d'HDL sphérique.
- Le foie est le site final de dégradation des esters de cholestérol des HDL.



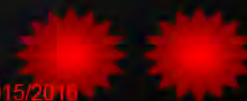
## Résumé

- Les lipides étant insolubles dans l'eau, les lipides non polaires doivent être combinés à des lipides amphiphiles pour rendre les lipoprotéines miscibles à l'eau, en vue de leur transport entre les tissus par le plasma sanguin.
- On a identifié quatre grands groupes de lipoprotéines : les chylomicrons, VLDL, LDL HDL .





- Les chylomicrons et les VLDL sont métabolisés par action de la lipoprotéine lipase dans les tissus extrahépatiques. Les remnants produits, sont captés par le foie par endocytose, via des récepteurs, les remnants IDL provenant des VLDL forment les LDL qui sont finalement absorbées par le foie et les autres tissus via les récepteurs des LDL.
- Un déséquilibre entre le taux de formation des triacylglycérols dans le foie et celui de la sécrétion des VLDL est à l'origine de pathologies hépatiques, la connaissance de leur métabolisme est d'une importance clinique majeure.



# Table 27-1. Les lipides du plasma sanguin humain

Lipide	mmol/L	
	Moyenne	Valeurs limites
Cholestérol	1,6	0,9–2,0 <sup>2</sup>
Triglycérides <sup>1</sup>	3,1	1,8–5,8
Acides gras	5,2	2,8–8,3
- non estérifiés	1,4	0,7–2,7
- estérifiés (non estérifiés)	0,4	0,2–0,6 <sup>2</sup>

1. Les triglycérides gras : 45 % sont des triacylglycérols ; 35 %, des diglycérides ; 15 %, des esters de cholestérol et 5 %, des acides gras libres. Les valeurs limites peuvent être dépassées dans des conditions physiologiques.

2. Les valeurs limites de la quantité de phosphore lipidique. Les valeurs limites sont données en mmol/L.

3. Les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides sont

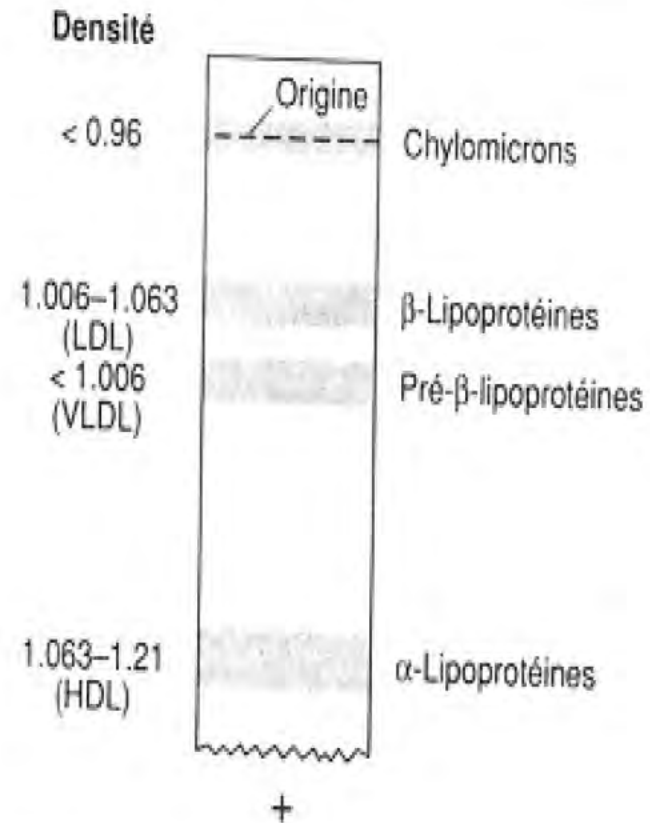
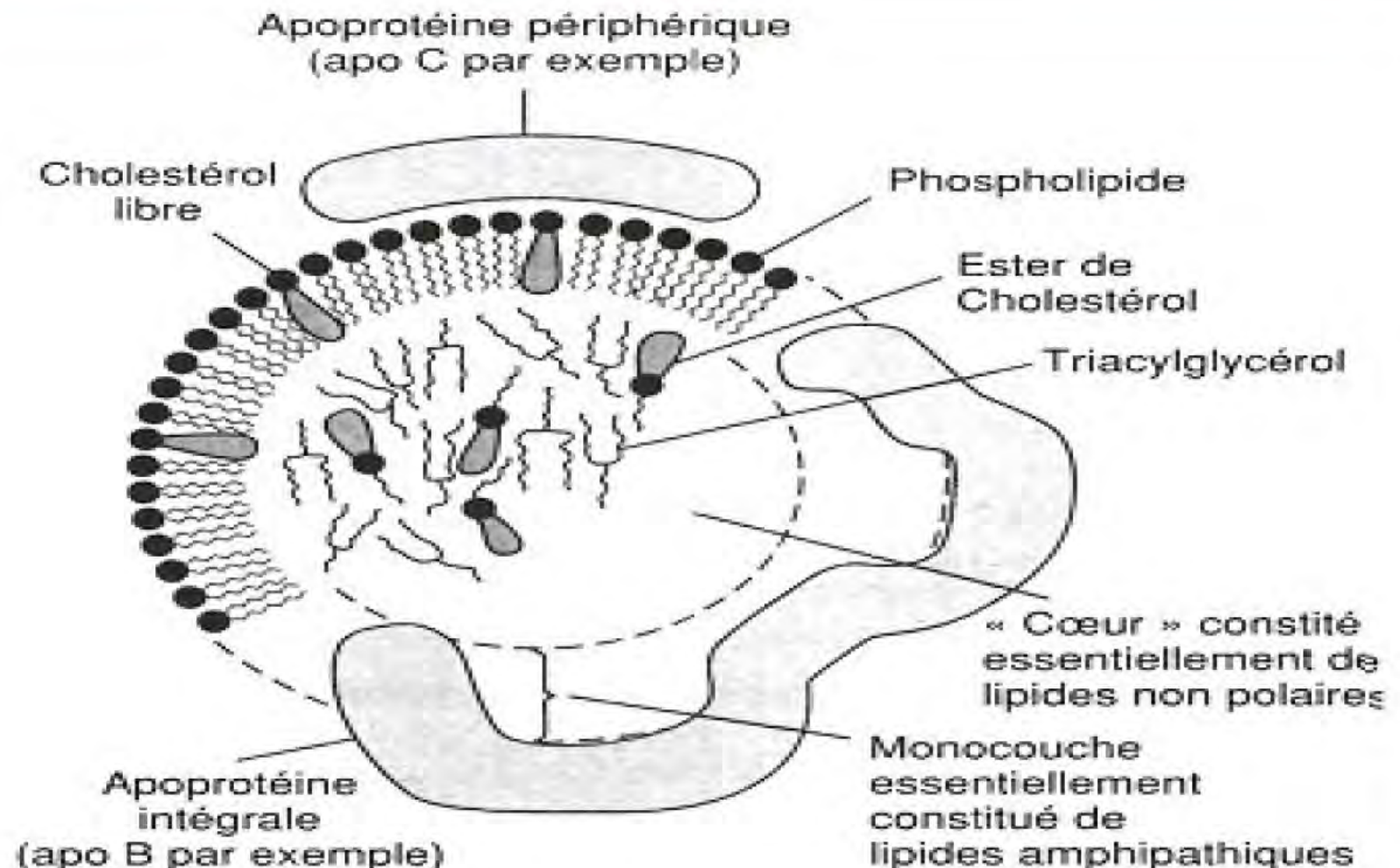


Figure 27-1. Séparation des lipoprotéines plasmatiques par électrophorèse sur gel d'agarose.





**Figure 27-2.** Schéma général de la structure d'une lipoprotéine plasmatique. Il faut noter les ressemblances avec la structure de la membrane plasmique. Les travaux récents montrent que les esters du cholestérol et des triacylglycérols sont présents à la surface et que du cholestérol libre se retrouve au centre de cette structure.

**Tableau 27-3. Apolipoprotéines des lip**

<b>Apolipoprotéine</b>	<b>Lipoprotéine</b>	<b>Masse moléculaire (Da)</b>
Apo A-I	HDL, Chylomicrons	28 000
Apo A-II	HDL, Chylomicrons	17 000
Apo A-IV	Secrétée avec les chylomicrons, mais transférée aux HDL	46 000
Apo B-100	LDL, VLDL, IDL	550 000
Apo B-48	Chylomicrons, remnants de chylomicrons	260 000
Apo C-I	VLDL, HDL, chylomicrons	7 600
Apo C-II	VLDL, HDL, chylomicrons	8 916
Apo C-III	VLDL, HDL, chylomicrons	8 750
Apo D	Sous-fraction des HDL	19 300
Apo E	VLDL, HDL, chylomicrons, remnants de chylomicrons	34 000



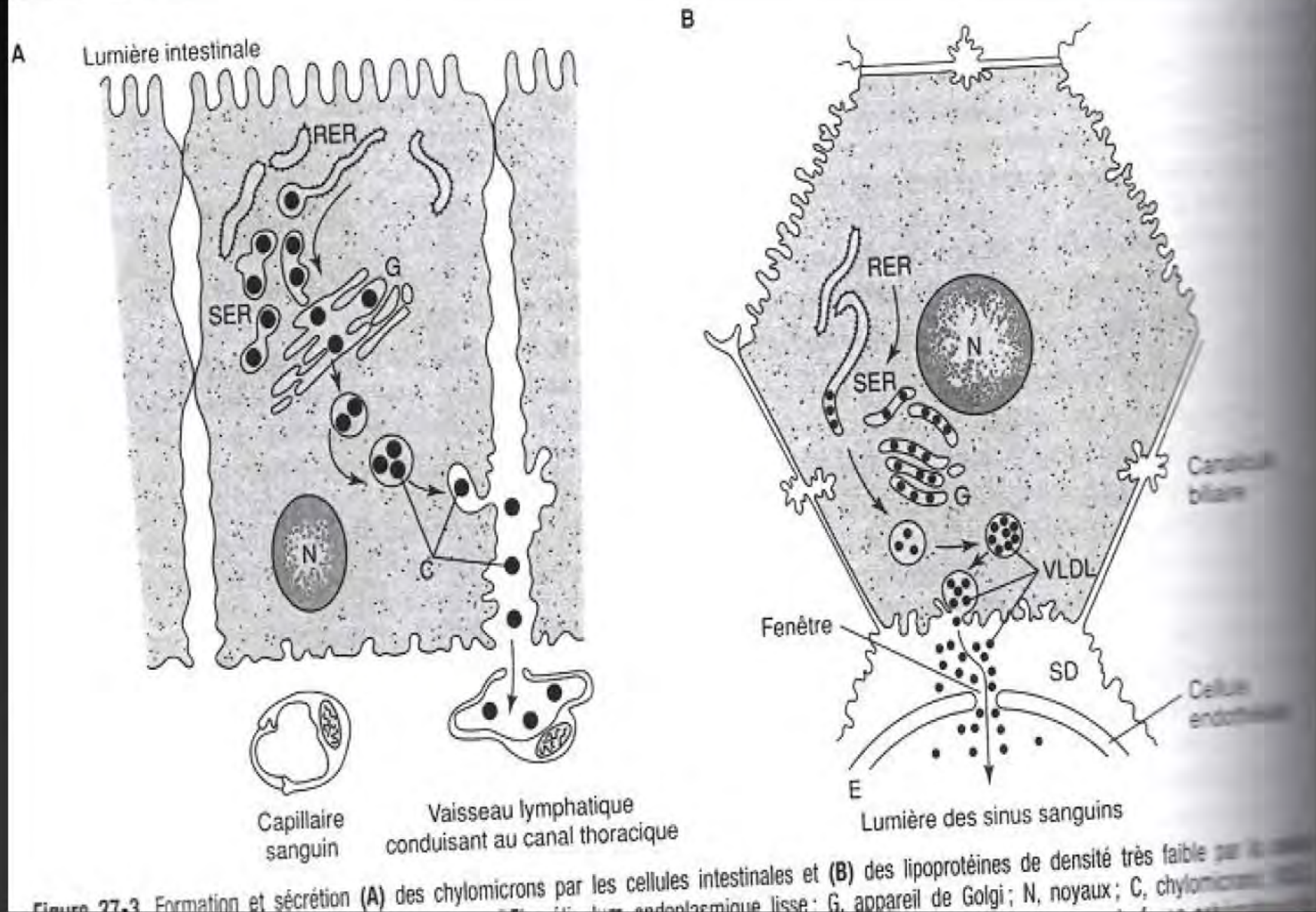


Figure 27-3. Formation et sécrétion (A) des chylomicrons par les cellules intestinales et (B) des lipoprotéines de densité très faible par les cellules hépatiques. RER, réticulum endoplasmique rugueux; G, appareil de Golgi; N, noyaux; C, chylomicrons; VLDL, lipoprotéines de densité très faible.

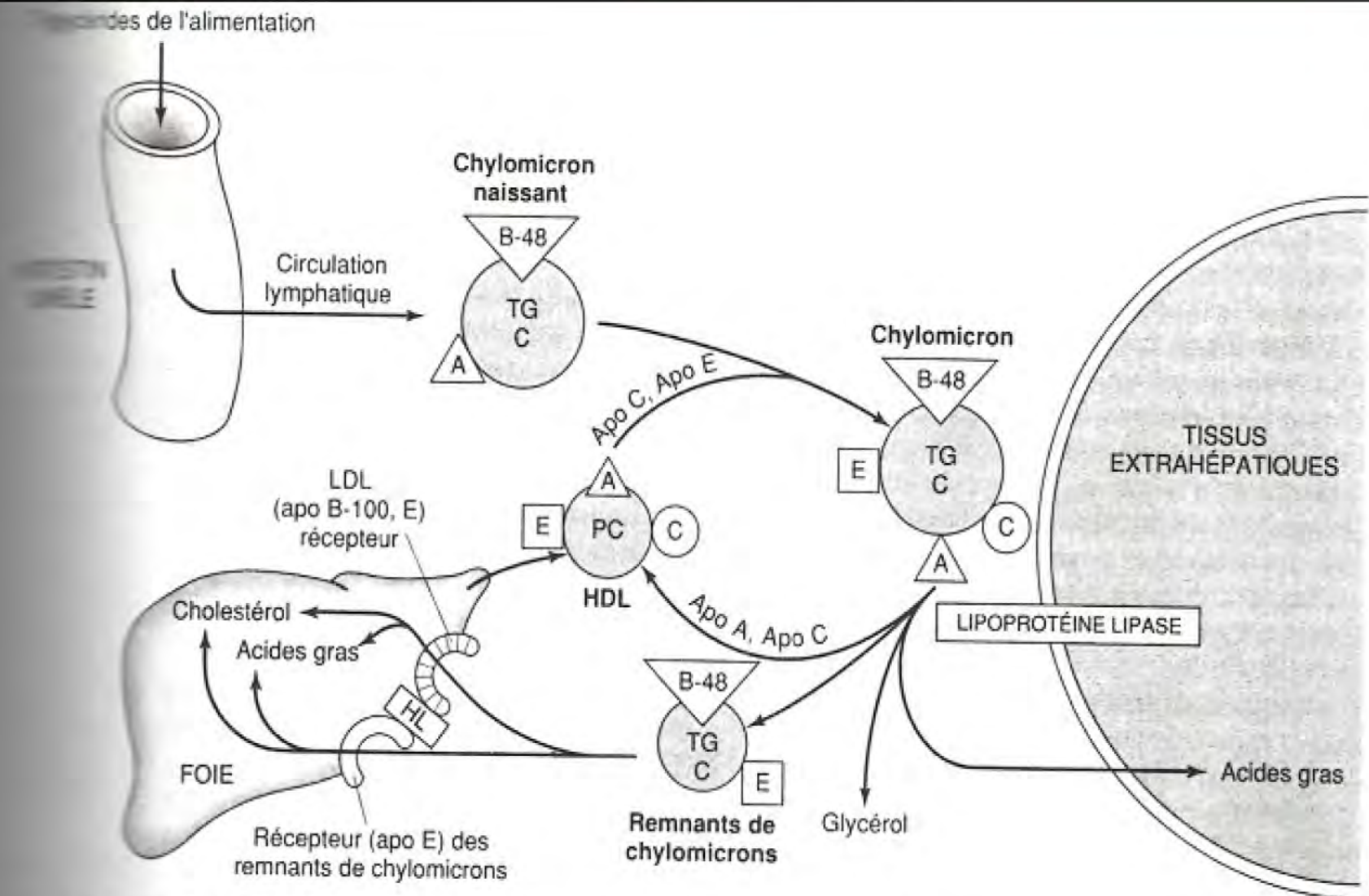


Figure 17-4. Devenir métabolique des chylomicrons. (A, apolipoprotéine A ; B-48, apolipoprotéine B-48 ; C, apolipoprotéine C ; E, apolipoprotéine E ; HDL, lipoprotéine de densité élevée ; TG, triacylglycérol ; C, cholestérol et ester de cholestérol ; P, phospholipide ; HL, lipase hépatique). Seuls les lipides concernés sont indiqués.



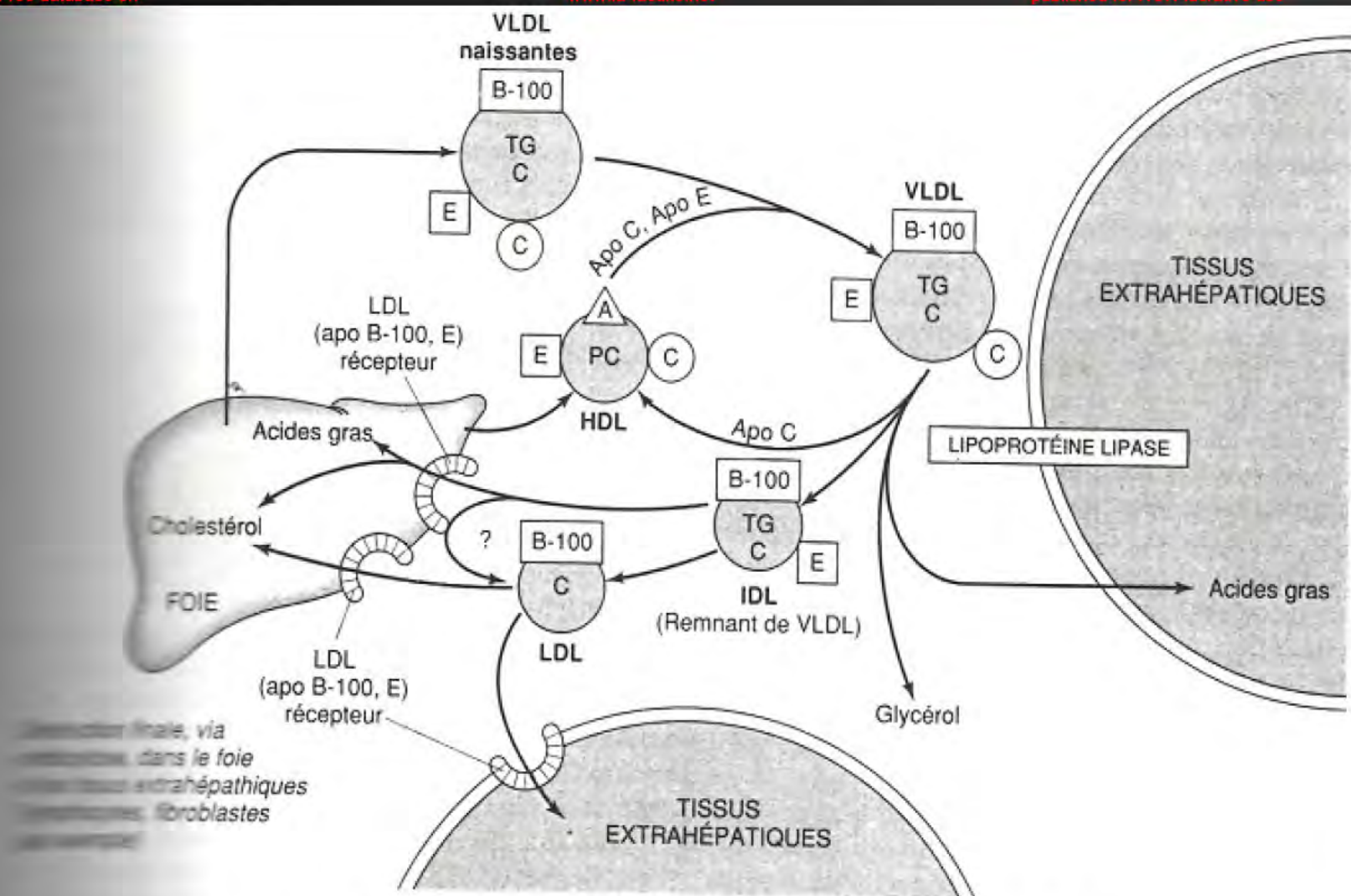


Tableau 12-14. devenir métabolique des lipoprotéines de très faible densité (VLDL). A, apolipoprotéines A; B-100, apolipoprotéines B-100; C, apolipoprotéines C; E, apolipoprotéines E; HDL, lipoprotéines de densité élevée; TG, triacylglycérols; IDL, lipoprotéines de densité intermédiaire; LDL, lipoprotéines de densité faible; PC, phospholipides. Seuls les lipides prédominants sont indiqués. Une fraction des IDL pourrait être métabolisée par les récepteurs des remnants de chylomicrons (apo E).

Surplus en constituants de surface produits  
par l'action de la PL sur chylomicrons et VLDL

